

Année 1924

THÈSE

No 52

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

CÉCILE WACHI

Née le 18 Mars 1896, à Paris (Seine)

Externe des Hôpitaux de Paris

LA LEUCÉMIE A GRANDE CELLULE INDIFFÉRENCIÉE CHEZ L'ENFANT

Président : M. NOBÉCOURT, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE MARCEL VIGNÉ

13, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 13

—
1924

88

Année 1924

THÈSE

52 N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

CÉCILE WACHI

Née le 18 Mars 1896, à Paris (Seine)

Externe des Hôpitaux de Paris

LA LEUCÉMIE

A GRANDE CELLULE INDIFFÉRENCIÉE

CHEZ L'ENFANT

Président : M. NOBÉCOURT, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE MARCEL VIGNÉ

13, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 13

1924

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

DOYEN DE LA FACULTÉ : M. ROGER.

ASSESSSEUR : M. POUCHET

MM.

les Professeurs



Anatomie descriptive	
Anatomie médico-chirurgicale	
Histologie	
Anatomie pathologique	
Chimie	
Physique médicale	
Parasitologie	
Bactériologie	
Physiologie	
Pathologie expérimentale	
Pathologie et thérapeutique générales	
Pathologie chirurgicale	
Pathologie médicale	
Pharmacologie	
Thérapeutique	
Clinique thérapeutique chirurgicale	
Hygiène	
Médecine légale	
Histoire de la médecine	
Clinique médicale	
Clinique thérapeutique	
Clinique chirurgicale	
Clinique obstétricale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	
— des maladies contagieuses	
— des maladies nerveuses	
— des maladies mentales	
— infantile médicale	
— d'hygiène de la première enfance	
— infantile chirurgicale	
— des voies urinaires	
— gynécologique	
— ophtalmologique	
— oto-rhino-laryngologique	
— propédeutique	

NICOLAS.
CUNEO.
PRENANT.
LETULLE.
DESGREZ.
André BROCA.
BRUMPT.
BEZANÇON.
RICHEL.
ROGER.
Marcel LABBÉ.
LECENE.
SIGARD.
RICHAUD.
CARNOT.
Pierre DUVAL.
Léon BERNARD.
BALTHAZARD.
MENETRIER.
GILBERT.
ACHARD.
CHAUFFARD.
WIDAL.
VAQUEZ.
HARTMANN.
LEJARS.
DELBET.
GOSSET.
BAR.
COUVELAIRE.
BRINDEAU.
JEANSELME.
TEISSIER.
P. MARIE.
CLAUDE.
NOBECOURT.
MARFAN.
Auguste BROCA.
LEGUEU.
FAURE.
DE LAPERSONNE.
SEBILEAU.
SERGENT.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	DESMAREST.	LANGLOIS.	PHILIBERT.
ABRAMI.	DUVOIR.	LARDENNOIS.	RATHERY.
ALGLAVE.	FIESSINGER.	LE LORIER.	REITTERER.
BASSET.	GARNIER.	LEMIERRE.	RIBIERRE.
BEAUDOUIN.	GOUGEROT.	LEREBoullet.	RICHAUD.
BLANCHETIERE.	GUENIOT.	LEQUEUX.	ROUSSY.
BRANCA.	GUILLAIN.	LERI.	ROUVIERE.
CAMUS (J.).	GUILLEMINOT.	LEVY-SOLAL.	SCHWARTZ.
CHEVASSU.	GREGOIRE.	MATHIEU.	TANON.
CHAMPY.	HEITZ-BOYER.	METZGER.	TERRIEN.
CHIRAY.	JOYEUX.	MOCQUOT.	TIFFENEAU.
CLERC.	LABBE. (H.).	MULON.	VILLARET.
DEBRE.	LAIGNEL-LAVASTINE.	OKINCZYC.	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA GRAND'MÈRE

A MA SŒUR



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR NOBÉCOURT

Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades,
Chevalier de la Légion d'honneur

*En témoignage de ma profonde
gratitude pour sa bienveil-
lance et son précieux ensei-
gnement.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. LE PROFESSEUR GILBERT
M. LE DOCTEUR CLAISSE
M. LE DOCTEUR PARMENTIER
M. LE DOCTEUR LAPOINTE
M. LE DOCTEUR VARIOT
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ OMBREDANNE
M. LE DOCTEUR APERT
M. LE PROFESSEUR A. BROCA

EXTERNAT

M. LE DOCTEUR POULARD, 1921
M. LE DOCTEUR MACÉ, 1921-1922
M. LE DOCTEUR CROUZON, 1922-1923
M. LE PROFESSEUR NOBÉCOURT, 1923-1924

A M. LE DOCTEUR PARAF

Chef de Clinique à l'Hôpital des Enfants Malades

*En remerciement pour les
conseils éclairés qu'il a bien
voulu nous donner au cours
de l'exécution de notre thèse.*

INTRODUCTION

Les leucémies forment chez l'adulte, dans la plupart des cas, un groupe bien limité et dans lequel on isole assez facilement les différents types de leucémies.

Il n'en est pas de même chez l'enfant, dont l'activité médullaire se manifeste de la même façon, à l'occasion de causes diverses; et à côté des leucémies aiguës typiques, il existe des cas mixtes se rattachant à la fois aux leucémies et aux anémies.

Une des premières descriptions de la leucémie aiguë ou à grande cellule indifférenciée nous est donnée en France par Gilbert et Weil, dans un mémoire de 1899. La même année, Guinon et Jolly, Haushalter et Richon en relatent des observations chez l'enfant. Dans les années qui suivent, Jeanselme et Weil, Rist et Ribadeau-Dumas en rapportent quelques cas.

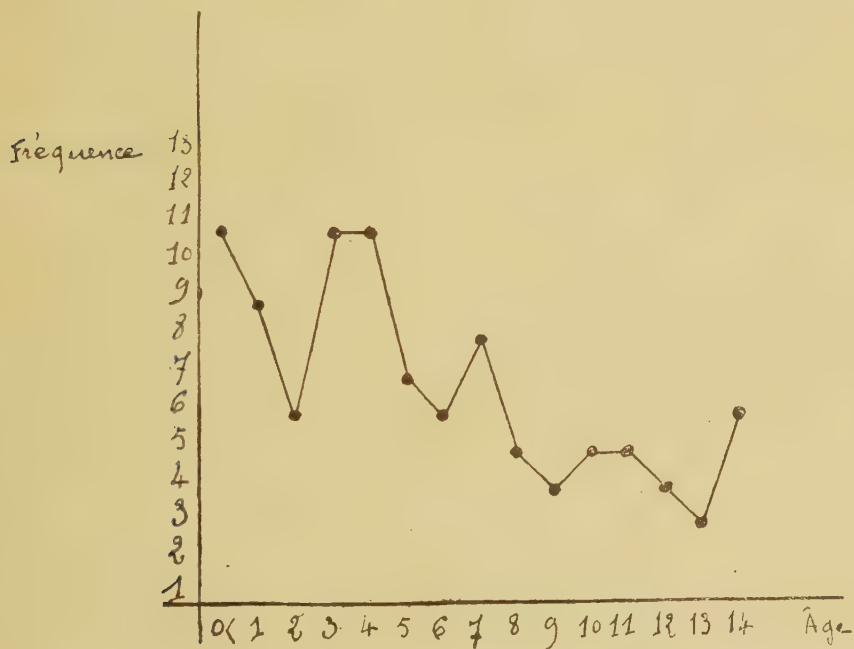
En 1909, Babonneix et Tixier donnent une étude de la leucémie chez l'enfant, dans laquelle ils citent également quelques observations de leucémies aiguës. Cette affection est décrite la même année par le professeur Hutinel dans son traité de médecine infantile.

Dans sa thèse de 1910, Boudet rapporte un certain nombre de cas de leucémies aiguës chez l'enfant et donne une étude de la grande cellule indifférenciée. Broussolle reprend en 1920 (Thèse de 1920), l'étude de cette cellule que complète le travail sur l'hématologie de la leucémie aiguë, de Lavedan (Thèse

se de 1922). Depuis, de nombreux cas de leucémie aiguë infantile ont été publiés. Ayant observé personnellement trois cas de leucémie à grande cellule indifférenciée, deux dans le service de notre maître, M. le professeur Nobécourt, et un troisième grâce à la bienveillance de M. Lereboullet, auquel nous adressons nos remerciements, nous prendrons ces observations pour base de notre thèse.

ÉTIOLOGIE

FRÉQUENCE. — La leucémie aiguë chez l'enfant est une maladie relativement rare. Cependant, dans le groupe des leucémies, elle paraît, d'après les auteurs, être beaucoup plus fréquente que la leucémie myéloïde et surtout que la leucémie lymphoïde. Il est vrai que de nombreux cas doivent passer inaperçus en raison de la variété d'aspect de la maladie, de l'absence trop fréquente des examens hématologiques, et parfois aussi de la difficulté où se trouve le clinicien d'établir une imite entre la leucémie aiguë vraie et ces syndromes classés sous le nom de pseudo-leucémies.



D'après Boudet, cette affection serait moins fréquente chez l'enfant que chez l'adulte ; pour lui, sur cent cas, il y aurait 10,8 cas de un à dix ans ; 11,5 de onze à vingt ans et 26,1 de vingt-et-un à trente ans.

AGE. — En examinant une centaine de cas, nous avons établi une courbe de l'âge auquel apparaît la maladie. Nous avons constaté qu'il y avait une progression marquée de zéro à quatre ans, puis la courbe redescend, et on trouve onze pour cent à quatre ans ; on tombe à six pour cent à quatorze ans.

SEXE. — Il semble que l'affection soit plus fréquente chez les garçons que chez les filles. Boudet, dans sa thèse, trouvait que pour 70 hommes, il y avait seulement 30 femmes atteintes. Or, sur 71 cas, nous trouvons 27 filles pour 44 garçons, ce qui donne 39,1 de filles pour 100, et 60,9 pour 100 de garçons.

ETIOLOGIE. — La leucémie aiguë ne paraît pas frapper plus particulièrement une race ou une contrée ; et nous en avons relevé de nombreuses observations, tant dans la littérature médicale étrangère que française.

Le milieu ambiant, pas plus que les saisons, ne semblent intervenir. Certains malades appartiennent à la classe aisée, d'autres aux classes les plus misérables : on peut donc écarter toute idée de privation, de misère physiologique ou de propagation parasitaire.

Faut-il parler d'hérédité ? Nous n'avons pas rencontré un seul cas de leucémie chez les ascendants de nos trois petits malades.

Certains auteurs, pensant à une origine infectieuse, ont soulevé la question de contagion; nous sommes obligés de faire des réserves à ce sujet, n'en ayant pas relevé un seul exemple.

Doit-on rechercher une origine traumatique ?

Marsh (1914) a vu apparaître la maladie à la suite de l'extraction d'une dent. Et, dans un autre cas, à la suite de l'incision d'un abcès ganglionnaire.

Everet Brown (1914) parle d'un malade ayant présenté les premiers symptômes de la maladie à la suite d'une injection de sérum antitétanique.

Dans l'observation de Jeanselme et Weil (1904), la maladie a débuté à la suite d'un coup de pied à l'abdomen.

Mais tous ces faits ne semblent avoir été que de simples causes révélatrices.

Ou bien faut-il rechercher l'origine dans une intoxication, une infection ou une maladie éruptive ?

Müller (1895) voit survenir un cas de leucémie aiguë à la suite d'une rougeole; Babonneix et Tixier, chez un enfant qui avait présenté un abcès rétro-pharyngien; Sternberg (1911), à la suite d'une scarlatine et d'une varicelle; William Fitch Cheney (1912), à la suite d'une crise paludéenne; Gordon et Ward (1912), à la suite d'une coqueluche; Herxheimer (1912), à la suite d'une diphtérie; Tancre (1918) à la suite d'une suppuration ombilicale; Reh (1921), à la suite d'une grippe.

Mais sur environ cent cas, ceci représente un pourcentage si minime qu'on peut aussi bien considérer dans ces faits des causes occasionnelles ou même de simples coïncidences.

Quant à la tuberculose et à la syphilis, tant héréditaire

qu'acquise, on peut dire qu'elles sont l'exception chez les malades atteints de leucémie aiguë. Et sur nos trois cas personnels, nous avons constaté :

pour la première, J. S..., une cuti-réaction à la tuberculine et une réaction de Bordet-Wassermann négatives;

pour le deuxième, L. N..., un Bordet-Wassermann négatif;

pour la troisième, R. G..., un Bordet-Wassermann négatif et une cuti-réaction positive. (Remarquons que, chez une enfant d'une douzaine d'années, une cuti-réaction positive est sans valeur).

Dans les observations que nous avons examinées, la plupart des enfants ont un Bordet-Wassermann négatif. Dans un seul cas, celui de Hirschfeld (1907), l'enfant était syphilitique héréditaire.

Ce qui ressort de l'examen de toutes les observations, c'est que, dans la majorité des cas, les enfants sont atteints en pleine santé.

D'autre part, toutes les recherches tendant à découvrir un germe microbien ont été infructueuses. Des inoculations et des cultures ont été faites avec le sang de nos malades et dans de nombreux autres cas cités. Elles n'ont apporté aucun éclaircissement. Notons seulement l'observation d'Inaba (1918) qui serait parvenu à découvrir dans le sang d'un de ses petits leucémiques un microbe qu'il aurait transmis à des animaux par inoculation.

SYMPTOMES

La leucémie à grande cellule indifférenciée évolue rapidement à la manière d'une affection aiguë. Nous allons essayer de mettre en relief ses principaux symptômes.

Ce sont d'abord les signes généraux qui, le plus souvent, attirent l'attention. On constate chez un enfant une anémie grave avec pâleur, perte des forces et de l'appétit, amaigrissement rapide et élévation de la température, qui peut atteindre 39° ou 40°.

Puis surviennent des modifications du côté des organes hématopoïétiques et du sang. Le foie et surtout la rate augmentent progressivement de volume, bombant dans les deux hypocondres. Les ganglions lymphatiques s'hypertrophient, déformant la région cervicale, saillant sous le doigt dans les aines et les aisselles, pouvant, lorsqu'ils sont internes, entraîner des symptômes de compression. Mais l'augmentation de volume du foie et de la rate est toujours relativement beaucoup plus marquée que celle des ganglions. La moëlle osseuse révèle son activité par des douleurs au niveau des épiphyses des os longs.

Le sang est caractéristique : fluide, pâle ; on y constate une diminution importante du nombre des hématies, avec une forte leucocytose formée pour la plus grande partie par de grandes cellules indifférenciées, les polynucléaires faisant presque défaut. A côté de ces modifications cytologiques, il existe des modifications dans les propriétés physiques, qui

entraînent la production d'hémorragies fréquentes et abondantes. Hémorragies apparaissant sous les formes les plus diverses : épistaxis, purpura, hémorragies internes.

Enfin, nous citerons des symptômes bucco-pharyngés, caractérisés par des ulcérations avec tendance à la formation de fausses membranes. Suivant la date d'apparition ou la prédominance de ces symptômes, la maladie se présente sous des aspects différents.

Nous essaierons d'en fixer les traits principaux en rapportant nos trois observations.

OBSÉRVATION 1 (recueillie dans le service de M. le P^r Nobécourt).

Le 12 mars 1923, la nommée J. S..., âgée de douze ans et demi, entre à la salle Parrot, lit n^o 6, amenée par sa mère qui a constaté depuis quelques temps l'apparition de glandes au niveau du cou de sa fille et une augmentation de volume de l'abdomen.

A. H. : mère bien portante, n'a pas fait de fausses couches.

A un fils âgé de quatorze ans et un autre âgé de huit ans, bien portants. le père est en bonne santé.

A.P. : La malade est née à terme. A été nourrie au sein. Elle n'a jamais été malade jusqu'à il y a deux ans ; date à laquelle elle a eu une fièvre typhoïde dont elle s'est parfaitement remise.

H. de M. : Depuis le mois d'octobre 1922, est nerveuse, fatiguée, a peu d'appétit : on ne l'envoie plus à l'école. En décembre 1922, l'enfant présente une légère hémorragie génitale, que la mère qualifie de règles. En janvier 1923, nouvelle hémorragie génitale, qui, cette fois très abondante, persiste du 9 janvier au 10 février, sans que la malade ait souffert de douleurs abdominales.

Depuis, l'hémorragie génitale n'a pas reparu.

Vers le mois de février la malade accuse des douleurs au niveau des membres inférieurs, notamment dans le genou droit, qui est tuméfié,

sans que la malade présente d'angine, ou de température pouvant faire penser à du rhumatisme articulaire aigu.

Le quinze février, apparaît de l'adénopathie cervicale ; l'enfant tousse un peu, sans expectorer ; son appétit diminue ; elle maigrit, perd son entrain.

Etat actuel : La malade mesure 1 m. 40 et pèse 34 k. 950 ; elle paraît robuste. Son développement pubervaire est nul tant au point de vue de son système pileux que de ses seins. Ce qui fait douter que l'hémorragie génitale qu'elle a présentée en janvier ait constitué une première menstruation. Elle ne présente aucun stigmate de rachitisme ou de syphilis. Mais ce qui frappe, c'est la pâleur de son teint, qui est cireux. La face est bouffie, les paupières œdématisées ; les muqueuses sont décolorées. L'enfant est fatiguée, somnolente et répond lentement aux questions qu'on lui pose.

A l'examen, le thorax est amaigri et contraste avec l'abdomen, qui est notablement augmenté de volume. Augmentation de volume qui porte surtout sur les deux hypocondres. Pas de circulation veineuse collatérale, ni d'œdème de la paroi.

La palpation et la percussion permettent de délimiter une grosse rate, dépassant le rebord costal et faisant saillie dans l'hypocondre gauche ; elle mesure 25 cm. de haut sur 13 cm. de large ; elle n'est pas douloureuse. L'hypocondre droit est soulevé par un foie volumineux, mesurant 21 cm. sur la ligne mamelonnaire et dépassant le rebord costal de 10 cm. la consistance en est normale.

La palpation de l'abdomen ne permet pas de découvrir de masses ganglionnaires, alors que l'enfant présente par ailleurs de la polyadénie : au niveau des chaînes carotidiennes et sus-claviculaires, dans les aisselles et les aines, on constate la présence de ganglions durs, roulant sous le doigt sans périadénite, indolores. Le plus gros a le volume d'un œuf de pigeon et se trouve au niveau du triangle de Scarpa droit.

Au niveau des membres inférieurs plus particulièrement, on est frappé de trouver de nombreuses ecchymoses.

Aucune lésion au niveau de la bouche et du pharynx.

Au niveau de l'appareil pulmonaire, on note quelques sibilances au

sommet droit, en avant. En arrière, les deux bases sont submates, mais on entend la respiration. Aucun signe clinique d'adénopathie trachéo-bronchique; une radiographie en confirme l'absence.

La malade tousse un peu, mais ne crache pas.

Le cœur est normal, les bruits sont bien frappés.

Le pouls, égal et régulier, bat à 110 pulsations à la minute.

Au niveau de la veine jugulaire droite, on perçoit un souffle d'anémie.

La tension artérielle est de 12-8 au Vaquez.

L'enfant a peu d'appétit, mais les digestions s'effectuent normalement.

Rien à signaler du côté du système nerveux: les reflexes tendineux sont normaux, ainsi que les reflexes pupillaires. Il existe une très légère inégalité des pupilles, la gauche étant plus grande que la droite.

Un examen d'urine donne:

volume, 600 gr.

pas d'albumine.

pas de sucre.

chlorure par litre, 5 gr.

urée par litre, 12 gr. 88.

La réaction de Bordet-Wassermann est négative : = H₅.

La cuti-réaction à la tuberculine est négative.

Examen hématologique :

temps de saignement, 30'

coagulation en 6'

pas de rétraction du caillot après 24 heures.

hémoglobine, 70 o/o (Talqvist).

hématies 1.100.000.

globules blancs 32.600.

Formule leucocytaire	}	Polynucléaires, 4 o/o.
		Grands mononucléaires, 10 o/o.
		Lymphocytes, 1 o/o.
		Grandes cellules indifférenciées, 85 o/o.

Hématoblastes de Pagniez, 94.000 par mm³.

Hématies nucléées (normoblastes) 12 o/o.

Hématies granuleuses, 2 à 3 o/o.

Une hémoculture et une inoculation à des poules ne donnent aucun résultat.

On ordonne à la malade du protoxalate de fer à dose quotidienne de 0 gr. 15.

Le 17 mars: La malade présente de l'augmentation de volume de ses deux glandes parotides, qui ont dures mais non douloureuses; il n'existe aucun signe inflammatoire au niveau des téguments.

Le 21, mars: La température, qui jusqu'alors oscillait entre 37° et 37°,8, atteint 40°; la malade se plaint de son oreille droite et entend moins bien de cette oreille. Un examen fait par le laryngologiste ne signale rien d'anormal.

Examen de sang	{	Globules rouges, 950.000.
		Globules blancs, 21.400.
		Hématies nucléées, 20 o/o.

Le 26 mars: La température, qui depuis le 21 mars se maintenait à 40°, tombe à 37°,5.

La rate a diminué de volume: elle ne mesure plus que 17 cm. sur 11. Mais le poids de la malade est tombé à 33 kilos.

On prescrit de l'hémostyl en injections sous-cutanées, à dose de 3 cm³. On fait une séance de radiothérapie des os longs, à doses courtes et vives (sur extrémités de tibias et fémurs).

Le 30 mars: La malade paraît moins fatiguée, la tuméfaction des parotides a diminué.

Examen de sang:	{	Globules rouges, 1.005.000.
		Globules blancs, 29.500.
Formule leucocytaire	{	Polynucléaires, 4 o/o.
		Grands mononucléaires, 8 o/o.
		Cellules indifférenciées, 88 o/o.

Résistance globulaire normale: $R_1 = 48$

$R_2 = 36$

La recherche des hémolysines vis-à-vis des globules rouges de la malade et d'autres globules rouges humains est positive.

A ce moment, le poids de la malade est tombé à 31 k. 950.

Le 4 avril : Nouvelle irradiation des extrémités des fémurs et des humérus.

Le 8 avril : Depuis le 25 mars, la malade a reçu 16 cm³ d'hémostyl ; on constate une amélioration de l'état général ; le teint est moins pâle, le visage moins bouffi, la température est à 37°, le pouls à 106.

La tension artérielle de 12-6 au Vaquez.

Un examen des matières fécales montre : des matières moulées homogènes, verdâtres. La digestion intestinale est normale à l'examen microscopique. La recherche des parasites et des œufs est négative.

Le poids de la malade est tombé à 31 k. 400.

Le 11 avril : Le visage est légèrement coloré ; pas de fièvre, l'abdomen a légèrement diminué de volume.

La polyadénie a diminué ; cependant, le gros ganglion du triangle de scarpa persiste, un peu douloureux.

On ne voit plus d'ecchymoses sur le corps.

La rate a diminué de volume, mesurant 15 sur 14 cm.

Le foie a également diminué.

Le pouls bat à 108. La tension artérielle est de 12-8.

Examen de sang :	{	Hémoglobine, 65 o/o (Talqvist).
		Globules rouges, 1.930.000.
		Globules blancs, 18.800.
		Coagulation se fait en 5'.
Formule leucocytaire	{	Polynucléaires, 39 o/o.
		Grands mononucléaires, 2 o/o.
		Lymphocytes, 3 o/o.
		Cellules indifférenciées, 66 o/o.
		Lymphoblastes, 26 o/o.
		Eosinophiles, 2 o/o.
		Mastzellen, 1 o/o.
		Myélocytes neutrophiles, 2 o/o.
		une hématie nucléée pour cent.

La malade a subi une deuxième irradiation de ses os longs hier. Son poids est de 31 k. 850.

Le 18 avril: La malade subit sa troisième séance d'irradiations de ses os longs.

On pratique une injection intra-musculaire de sulfarsénol de 0 gr. 12.

Le 19 avril: Examen de sang:

Globules rouges, 1.010.000.

Globules blancs, 45.200.

Hémoglobine, 70 o/o.

Formule leucocytaire	{	Polynucléaires neutrophiles, 3 o/o.
		Grands mononucléaires, 2 o/o.
		Lymphocytes, 21 o/o.
		Cellules indifférenciées, 66 o/o.
		Myélocytes neutrophiles, 1 o/o.
Hématies nucléées	{	Myélocytes acidophiles, 3 o/o.
		Normoblastes, 3 o/o.
		Mégaloblastes, 3 o/o
		Coagulation en 6'.

Hématoblastes, 31.100.

Le 21 avril: Nouvelle injection intra-musculaire de 0 gr. 12 de sulfarsénol.

Le 27 avril: L'enfant est bouffie, elle a depuis deux jours de fréquentes épistaxis.

Le foie a légèrement augmenté de volume.

La rate ne s'est pas modifiée.

Le 28 avril: Les épistaxis se répètent

La malade est très pâle et somnole toute la journée.

Le 30 avril: L'abdomen est météorisé.

L'enfant est fatiguée, somnolente et souffre de la tête et de la gorge.

Pas d'altération de la gorge ni des gencives.

Le pouls est rapide, ample, régulier; il bat à 152.

La tension est de 11-7 au Vaquez.

La malade a une abondante épistaxis ; le sang est fluide et pâle. Le laryngologiste trouve un point qui saigne dans chaque narine, à la partie antérieure de la cloison. On fait une cautérisation à l'acide chromique à 1 pour 3, dans la narine droite, et une cautérisation au galvanocautère, dans la narine gauche. L'hémorragie cesse immédiatement.

Le 1^{er} mai : La malade est moins somnolente, mais très pâle.

Le pouls est égal, régulier et bat à 120.

La tension est de 10-6 au Vaquez.

Le 2^e mai : Dans la soirée, une nouvelle épistaxis s'est produite qui a duré quelques heures et a cessé après un tamponnement antérieur.

Le pouls est égal, régulier, bat à 136.

On injecte 55 cm³ de sang humain, plus 0 gr, 06 de sulfarsénol sous la peau des cuisses.

Le 3^e mai : Au niveau des amygdales et de la luette, on constate la présence d'un enduit blanchâtre d'odeur fétide.

Le sang injecté la veille s'est parfaitement résorbé sans que la malade présente la moindre réaction.

Examen d'urine : On trouve 0 gr. 20 d'albumine par litre.

Examen de sang	}	Globules rouges, 504.000.
		Globules blancs, 53.000.

On recommence une série d'injections sous-cutanées d'hémostyl (5 cm³.)

Le 4^e mai : La luette et les amygdales sont tapissées de pseudo membranes sanguinolentes et fétides.

Le 5^e mai : Le pouls bat à 140, la tension artérielle est de 10 $\frac{1}{2}$ -6. La malade a tendance à saigner encore, malgré le tamponnement au niveau de la narine gauche.

Le 9^e mai : La malade est plus somnolente que les jours précédents ; la face est bouffie. On note l'apparition d'ordène avec signe du godet au niveau des membres intérieurs, de la paroi abdominale et des grandes lèvres.

La malade est mise au régime déchloruré.

Le 11 mai: Le poids de la malade est de 35 k. 140.

Le pouls bat à 128. La tension artérielle est de 11-7.

Le visage est bouffi, l'œdème des membres inférieurs persiste.

Pas d'albumine dans les urines.

Au niveau des amygdales, il existe encore quelques pellicules blanchâtres, mais moins étendues.

La rate mesure 24 cm. sur 13.

Urines: 300 cm³.

Acide urique, 0 gr. 682 par litre.

Acide urique sans les corps xantiques, 0 gr. 205 par litre.

Le 12 mai: Le pouls bat à 140, est régulier mais moins bien frappé.

L'œdème du visage est très marqué, celui des membres inférieurs paraît avoir diminué.

L'enfant fait une légère épistaxis.

Rien à l'auscultation du cœur et des poumons.

Le 14 mai, le visage est moins bouffi. L'œdème des membres inférieurs a encore régressé.

Le foie déborde de trois travers de doigts le rebord des fausses côtes.

Le poids de la malade est de 33 k. 650.

Le 15 mai: L'enfant est éveillée, le visage est presque normal.

Il y a quelques fausses membranes au niveau du pharynx.

Le 16 mai: On constate une petite ulcération saignante au niveau de l'amygdale gauche. Les deux amygdales et la luette sont recouvertes de fausses membranes. L'haleine est fétide.

L'enfant se plaint de sa gorge, est gênée pour respirer; elle a de la dyspnée à type laryngé; les œdèmes ont disparu.

Le foie et la rate ne se sont pas modifiés.

Examen de sang	{	Globules rouges, 692.000.
		Globules blancs, 53.200.

Formule leucocytaire	}	Polynucléaires, 3 o/o.
		Grands mononucléaires, 2 o/o.
		Moyens mononucléaires, 9 o/o.
		Lymphocytes, 2 o/o.
		Cellules indifférenciées, 82 o/o.
		Myélocytes basophiles, 2 o/o.

L'enfant meurt dans une crise de dyspnée laryngée.

En résumé : La maladie a débuté par un mauvais état général, avec pâleur, anémie, faiblesse, douleurs osseuses. L'enfant présente des hémorragies génitales; puis apparaît l'hypertrophie ganglionnaire avec augmentation du foie et de la rate. Le syndrome se complète par des épistaxis, des œdèmes, des ulcérations à fausses membranes sur les amygdales. La température s'élève; plusieurs examens de sang révèlent une augmentation du nombre des globules blancs, avec prédominance de la grande cellule indifférenciée et une diminution du nombre des hématies.

OBSERVATION II (Recueillie dans le service de M. le P^r Nobécourt).

L'enfant L. N..., âgé de 3 ans, vient consulter le 10 juillet 1923, parce qu'il maigrit et souffre du ventre.

A. H. : Le père et la mère sont en bonne santé. La mère n'a pas fait de fausses-couches.

Il existe trois autres enfants bien portants.

A. P. : L'enfant est né à terme et a toujours été bien portant jusqu'à il y a un mois.

H. M. : A ce moment, l'enfant présente de nombreux ganglions dans les régions cervicales droite et gauche et se plaint de la gorge.

On le soigne pour une angine. Il devient grognon, pâlit, maigrit, perd

l'appétit ; sa voix prend un timbre rauque. Il commence à se plaindre de son ventre.

Les selles sont normales et régulières, mais l'abdomen augmente de volume. Un médecin consulté pense à une tuberculose péritonéale. L'enfant continue à maigrir, vomit de temps en temps.

Il y a une douzaine de jours, la mère a remarqué, au niveau des téguements de l'abdomen et des membres inférieurs, l'apparition de taches ecchymotiques. Il y a huit jours, la température s'est élevée à 38°, oscillant depuis entre 38°,2 et 38°,5.

A l'examen, on constate que l'enfant est très pâle, les muqueuses sont décolorées, l'abdomen est volumineux. On voit de nombreuses ecchymoses sur les membres inférieurs, les bras, les hanches, l'abdomen. On dirait que l'enfant a été roué de coups.

La rate est énorme, mesurant 18 × 9 cm., son bord est dur. Le foie lui aussi est volumineux ; il mesure 20 cm. sur la ligne mamelonnaire, dépassant le rebord costal de 12 cm.

On constate la présence, au niveau de la chaîne carotidienne, de chaque côté du cou, de nombreux ganglions roulant sous le doigt et dont le plus gros atteint le volume d'un œuf de poule. L'enfant semble avoir les oreillons, tant la région est déformée, sans toutefois de réaction inflammatoire locale.

Il existe également de gros ganglions au niveau des aines et des aisselles.

L'examen de la gorge montre des amygdales hypertrophiées et rouges, sans ulcération ni fausses membranes.

Rien à signaler du côté des autres organes.

La réaction de Bordet Wassermann est négative ; la cuti-réaction à la tuberculine est également négative.

Examen de sang : La coagulation capillaire se fait en 3'.

Hémoglobine, 70 o/o Taleqvist).

Hématies, 4.080.000.

Globules blancs, 512.800.

Formule leucocytaire	Polynucléaires neutrophiles, 1 o/o.
	Polynucléaires éosinophiles, 1 o/o.
	Grands mononucléaires, 49 o/o.
	Moyens mononucléaires, 38 o/o.
	Lymphocytes, 11 o/o.
	Très nombreuses cellules indifférenciées, quelques rares hématies nucléées de dia- mètre inégal).

Le 24 juillet: L'enfant a maigri considérablement. Les lèvres sont fendillées et saignent, présentant à la face interne un enduit diphthéroïde.

Les amygdales sont grosses, recouvertes de fausses membranes; la droite est ulcérée et saigne. On note de nombreuses taches purpuriques sur le corps.

Le pouls bat à 160.

L'enfant ne présente rien à l'auscultation.

La rate a considérablement grossi et paraît repousser le poumon sus-jacent, ce qui explique la dyspnée que présente l'enfant.

Examen de sang:

Formule leucocytaire	Polynucléaires neutrophiles, 4 o/o.
	Polynucléaires éosinophiles, 3 o/o.
	Grands mononucléaires, 39 o/o.
	Moyens mononucléaires, 43 o/o.
	Lymphocytes, 10 o/o.
	Myélocytes, 1 o/o.
	Très nombreuses cellules indifférenciées.

L'enfant a subi deux séances de radiothérapie des os longs.

Le 1^{er} août, nous apprenons la mort de l'enfant.

Résumé: La maladie a débuté par une angine avec adénopathie et mauvais état général. Puis la température atteint 38°, le foie et la rate augmentent considérablement de volume. L'enfant présente du purpura et des ulcérations avec fausses membranes au niveau des lèvres et des amygdales. A l'examen du sang, on constate de l'hyperleucocytose, avec

prédominance des grandes cellules indifférenciées, et une diminution marquée du nombre des hématies.

OBSERVATION III (Recueillie dans le service de M. Lereboullet).

Le 6 mars 1923, l'enfant R. G..., âgée de 11 ans $\frac{1}{2}$, est amenée sur le conseil de son médecin.

Depuis le mois de septembre dernier, l'enfant est fatiguée, moins studieuse, triste, a peu d'appétit, mais dans l'ensemble un assez bon état général qui n'inquiète pas immédiatement les parents.

Il y a deux mois, au début de janvier, apparaissent des adénopathies carotidiennes et sous-angulo maxillaires, assez volumineuses et déformant l'aspect habituel de la région. L'enfant, examinée à ce moment, ne présente aucun autre signe; on pense à de la bacillose. On fait un examen de crachats, qui est négatif.

Au bout de quinze jours, les ganglions diminuent de volume sans disparaître complètement. Des adénopathies apparaissent dans les régions axillaires et inguinales. La rate augmente de volume et devient perceptible à la palpation, ce qui fait penser à de la syphilis. On fait un Wassermann, qui est négatif. Il y a trois semaines, la malade est réglée pour la première fois. Les jours suivants, elle présente des épistaxis extrêmement abondantes. Elle se plaint en outre de douleurs dans les jambes.

Enfin la fièvre apparaît, rémittente, oscillant entre 38° et 39°,5.

Les épistaxis persistent, mais très peu abondantes. Pas de purpura, pas de nodules sous-cutanés. C'est dans cet état que la malade est amenée à l'hôpital.

Etat actuel: Il s'agit d'une enfant amaigrie, très fatiguée. Son teint est pâle, jaunâtre, ses yeux cireux.

Ce qui frappe à l'examen, c'est, outre l'état d'anémie très marquée, une augmentation notable du volume de l'abdomen, sans modification des téguments, ni circulation collatérale.

A la palpation, on note tout de suite une augmentation considérable de volume du foie et de la rate.

Rate : Elle occupe tout l'hypocondre gauche qu'elle soulève et déforme. Elle descend jusqu'à deux centimètres au-dessus du pubis, s'arrête à la ligne médiane dans la région sus-ombilicale. Au-dessous de l'ombilic, elle déborde la ligne médiane et occupe la fosse iliaque droite sur une longueur de huit centimètres environ. Dans l'ensemble, la rate mesure 25 cm. de hauteur; elle est dure, de consistance uniforme. Son bord antérieur tranchant est très nettement perçu.

Foie : Il déborde très largement les fausses côtes et atteint presque l'ombilic. Il n'est pas abaissé et mesure 18 cm de haut sur la ligne mamelonnaire. Il est dur, régulier. On note encore l'existence d'adénopathies multiples. Toutes les régions ganglionnaires sont intéressées. Cependant, pas de ganglion épitrachléen. les ganglions sont multiples, de grosseur variable, mais ne dépassant pas le volume d'une bille à jouer, bien limités, sans périadénite.

La malade accuse des douleurs dans les membres inférieurs.

Pas de purpura.

Les amygdales sont volumineuses, la gorge est très légèrement rouge. Mais pas d'hémorragies, ni de gingivo-stomatite, ni d'enduit diphthéroïde.

La langue est humide, un peu saburrale.

L'examen des poumons révèle l'existence de quelques frottements à la base droite, la malade tousse et crache un peu.

Rien du côté du cœur.

Urines :

Quantité un peu diminuée, fortement colorée et dépôt abondant.

Traces d'albumine, d'urobiline et d'indican.

Acide urique }
Bases puriques } 1, 47 pour 1.000 cm³.

Urée, 14 gr. 20 pour 1.000 cm³.

Acide urique seul, 0 gr. 31 pour 1.000 cm³.

Examen de sang :

La coagulation se fait en 15', le caillot est mal rétracté.

Le temps de saignement est de 12'.

Globules rouges, 1.976.000.

Globules blancs, 59.000.

Hémoglobine, 75 o/o

Formule leucocytaire	{	Polynucléaires neutrophiles, 6 o/o.
		Grandes cellules indifférenciées, 75 o/o.
		Lymphocytes, 14 o/o.
		Myélocytes, 5 o/o.

Le 12 mars : Etat général stationnaire.

Les épistaxis persistent.

La rate augmente de volume, elle déborde largement dans la fosse iliaque droite sur une largeur de 10 cm. Elle est très dure et un peu douloureuse. La malade accuse un point de côté abdominal gauche.

Le 13 mars : On fait deux applications de Rayons x.

Le 14 mars : Aucune modification du côté de la rate.

Le 15 mars : L'examen des urines montre une surproduction d'acide urique : 14 gr. 62 par litre.

Le 17 mars : Nouvelle application de Rayons x.

Le 18 mars : Urines toujours troubles et moins abondantes : 500 gr.

Le 19 mars : Angine érythémato-pultacée banale, sans gravité.

Le 20 mars : Diminution notable du volume de la rate, dont le pôle inférieur est distant de 4 cm. du pubis. Elle déborde moins dans la fosse iliaque droite : à peine de 3 cm. Elle n'est plus douloureuse.

Le foie reste le même. Les épistaxis persistent.

Même état général, avec fatigue et anémie.

Le 22 mars : Examen de sang :

Globules rouges, 2.860.000. Globules blancs, 14.000.

Hémoglobine, 75 o/o.

Formule leucocytaire	{	Myélocytes neutrophiles, 2 o/o.
		Myélocytes éosinophiles, 2 o/o.
		Grandes cellules indifférenciées, 72 o/o.
		Polynucléaires, 12 o/o.
		Lymphocytes, 2 o/o.
		Formes de transition, 2 o/o.
		Mononucléaires, 8 o/o.

Le 24 mars: Application de Rayons x.

Le 25 mars: Urines peu abondantes: 300 cm³.

Acide urique et bases puriques, 0,966 pour 1.000 cm³,

Urée: 12 gr. 10 par litre.

Le 28 mars: L'enfant est très fatiguée, manque d'appétit, a des vomissements alimentaires et une épistaxis.

Le 30 mars: La fatigue augmente, l'enfant est pâle, continue à saigner du nez dans la nuit. On constate de la gingivorragie et un enduit diphtéroïde sur les amygdales.

Le 31 mars: Epistaxis très abondante. L'enfant est faible, a des vomissements avec des stries sanglantes et des selles noirâtres.

Dans la nuit, la malade, très faible, s'éteint à cinq heures du matin.

Résultat de l'autopsie: A l'ouverture du corps, pas d'ascite.

Rate: Elle est énorme, occupe la plus grande partie de l'abdomen. Son pôle supérieur est entièrement uni au lobe gauche du foie par de la périsplénite. Poids: 1.840 gr. Libérée de ses adhérences, la rate est facilement retirée; elle apparaît très allongée dans le sens vertical et épaissie. Large placard de périsplénite à son pôle supérieur. Elle présente à sa surface des taches noires multiples dues à la présence d'infarctus.

A la section: parenchyme rouge avec de loin en loin des foyers d'infarctus.

Foie: Il est très volumineux: 2.020 gr., d'aspect graisseux, décoloré. On note la présence de très gros ganglions au niveau du hile et autour de la tête du pancréas. Certains atteignent le volume d'une grosse noix. Ils sont rouges et fortement congestionnés à la coupe. Les ganglions mésentériques sont tuméfiés, mais infiniment moins.

Pas de modifications de l'appareil utéro-ovarien.

Piqueté hémorragique sur la face séreuse de l'intestin.

Reins: Pâles, pas de modifications à la coupe.

Exsudat pleural et péricardique: piqueté hémorragique sur la face séreuse du myocarde.

Les ganglions médiastinaux ne sont pas notablement tuméfiés. Il n'y a pas eu apparence de reviviscence du thymus. Les poumons sont normaux. A l'ouverture du cœur, pas de lésions macroscopiques en dehors du piqueté hémorragique du myocarde déjà signalé.

Histologie : Grosse infiltration leucocytaire dans rate, foie et reins.

Résumé : La maladie a débuté par l'apparition d'adénopathies carotidiennes ; puis on voit grossir le foie et la rate. L'état général s'altère, la température s'élève et apparaissent des hémorragies puis des ulcérations diphtéroïdes au niveau des amygdales. Le sang présente une multiplication des leucocytes, qui sont formés presque uniquement de grandes cellules indifférenciées, avec diminution du nombre des hématies.

ETUDE ANALYTIQUE DES SYMPTOMES

RATE. — L'hypertrophie de la rate est un symptôme constant; nous n'avons relevé son absence que dans 13 0 0 des cas environ. Nous citerons entre autres ceux rapportés par Marsh (1914). Contrairement à ce que Boudet avait pu constater dans la leucémie aiguë chez l'adulte, il semble que chez l'enfant l'hypertrophie de cet organe atteigne le plus souvent des dimensions énormes.

Chez notre troisième malade (obs. III), la rate mesure 25 cm. de haut, bombant dans l'hypocondre gauche et dépassant l'ombilic sur la ligne médiane de 8 cm.; puis elle plonge dans la fosse iliaque et atteint presque le pubis. Dans notre deuxième observation, sa hauteur est de 20 cm., ce qui est considérable si l'on songe qu'il s'agit d'un enfant de trois ans. Aussi, ne pouvant se loger dans le flanc, elle refoule le diaphragme, repousse en dehors le gril costal et comprime le poumon sus-jacent; on peut penser qu'elle n'est pas étrangère à la dyspnée dont souffre l'enfant.

Chez notre première malade, elle mesure 25 cm. de haut sur 13 cm. de large, ce qui est un volume impressionnant. Cet organe est dur, on sent ses échancrures se dessiner sous le doigt; sa surface est ordinairement lisse; cependant, Péhu et Chalier ont noté chez un de leurs malades l'existence de nodosités.

Peu ou pas douloureuse à la palpation, elle détermine parfois un point de côté (obs. II et III).

L'hypertrophie n'apparaît généralement qu'un certain laps de temps après le début de l'affection, comme nous l'avons constaté chez nos trois malades.

Cet organe peut voir ses dimensions diminuer au cours de l'évolution de la maladie. Elles tombent de 25 cm. sur 13 cm. à 17 cm. sur 11 cm. chez notre première malade, avant qu'aucun traitement par les Rayons x n'ait été institué. Du reste, cette modification de volume ne persiste pas; et quelques jours avant la mort, la rate mesure 21 cm. sur 13 cm.

Chez notre troisième malade, la rate, qui n'était distante que de 2 cm. du pubis lors de notre premier examen, remonte à 4 cm. de ce point de repère à la suite de deux séances de radiothérapie. Faut-il en déduire, après ce qui s'est passé dans notre première observation, que le traitement ait eu une influence ?

En tous cas, cette régression n'est jamais totale et l'hypertrophie persiste jusqu'à la mort. Certains auteurs même pensent que les variations dans le volume de cet organe annoncent l'issue fatale.

GANGLIONS. — Les ganglions lymphatiques augmentent de volume dans la presque totalité des cas. Ce symptôme ne faisant défaut que dans 13 0/0 des observations dépouillées. Citons deux observations de Mlle Condat.

Cette hypertrophie ganglionnaire se montre assez précoce chez nos trois malades; elle a été une des premières manifestations qui ont inquiété les familles. Et nous avons pu constater que, dans 12 0/0 des cas, les enfants sont conduits à l'hôpital pour ce seul symptôme.

L'augmentation de volume débute le plus souvent au niveau

des ganglions des régions angulo-maxillaire et cervicale; elle se montre ensuite dans les autres régions ganglionnaires: aux aines, aux aisselles, dans le creux poplité et même au niveau des ganglions épitrochléens. Parfois elle ne porte que sur un seul côté: Lawrence Smith trouve un ganglion unique dans l'aisselle d'un nourrisson atteint de leucémie aiguë.

Les ganglions périphériques ne sont pas les seuls frappés: dans de nombreuses observations, en particulier dans notre observation III, nous avons noté à l'autopsie de gros ganglions au niveau du hile du foie et de la tête du pancréas. Babonneix et Tixier citent le cas d'un enfant qui présentait de l'hypertrophie des ganglions trachéo-bronchiques avec respiration soufflante et dyspnée: le fait fut vérifié après la mort. Cependant cette dernière région paraît plus rarement touchée et chez nos trois malades elle était indemne, comme s'accordaient à le montrer la clinique et la radiographie.

Les ganglions ne deviennent jamais très gros: le plus volumineux que nous ayons vu chez nos malades atteignait la grosseur d'un œuf de pigeon (obs. 1). Roulant sous le doigt, ils ne s'accompagnent ni de périadénite, ni de réaction inflammatoire du côté des téguments. De consistance dure et rarement douloureux, nous n'avons pas à signaler un seul cas de suppuration.

Enfin, il ne nous a pas paru que chez nos trois malades, ils se soient modifiés au cours de la maladie, tant au point de vue du volume que de la consistance, et ils ont persisté jusqu'à l'issue fatale.

FOIE. — Moins fréquente que celle de la rate, nous avons trouvé de l'hypertrophie du foie dans environ un tiers des cas.

Chez nos malades, cet organe atteint des dimensions énormes, mesurant sur la ligne mamelonnaire : 18 cm. de haut (obs. III), 21 cm. (obs. I), 20 cm. (obs. II), s'étendant jusqu'à l'ombilic et allant confondre sa matité avec celle de la rate. De consistance normale, sa surface est lisse et il est peu douloureux.

Nous n'avons jamais rencontré cette hypertrophie sans qu'elle coexiste avec une augmentation de volume de la rate et, une fois établie, nous ne l'avons pas vue rétrocéder jusqu'à la mort.

MOËLLE OSSEUSE. — La formule sanguine et les vérifications montrent l'existence d'une réaction médullaire qui se traduit au cours de l'affection par des douleurs apparaissant au niveau des os longs, plus spécialement des épiphyses, et pouvant être prises pour des douleurs articulaires. Dans notre première observation, la malade avait présenté des douleurs au niveau du genou droit, pour lesquelles on avait songé à du rhumatisme articulaire aigu. L'existence de ces douleurs est signalée dans 13 0/0 des cas environ. Reid, en 1913, et Reh, en 1921, les rencontrent comme symptôme de début.

APPAREIL BUCCO-PHARYNGÉ. — Nombreuses et fréquentes sont les manifestations bucco-pharyngées de la leucémie à grande cellule indifférenciée. Nous avons pu constater leur apparition dans nos trois observations et nous les avons retrouvées dans 48 0 0 des cas cités dans la littérature médicale. Tantôt il s'agit d'angines, tantôt de stomatite, assez souvent nous voyons coïncider les deux.

L'appareil lymphoïde étant plus particulièrement frappé

dans cette affection, nous ne sommes pas étonnés de constater, assez souvent, une simple hypertrophie des amygdales, qui apparaissent volumineuses et rouges, mais peu douloureuses, pouvant faire croire à une simple angine quand elle constitue le premier symptôme de la maladie (observation de Strauch, 1913). Mais à l'hypertrophie s'ajoutent des lésions ulcéreuses qui saignent parfois abondamment et se recouvrent d'un enduit diphthéroïde grisâtre et fétide et qui, étant donné la concomitance d'une adénopathie angulo-maxillaire et carotidienne, a pu conduire au diagnostic de diphthérie (Jeanselme et Weil, 1904; Méry et Weill Hallé), ou d'angine de Vincent. Cependant, l'examen de laboratoire vient bientôt annuler ces diagnostics.

Les lésions pharyngées peuvent s'étendre, gagner le voile du palais, le larynx, entraînant des troubles de la voix (Jeanselme et Weil). Elles sont en général peu douloureuses, mais déterminent de la dysphagie et même de la gêne respiratoire, témoin cette observation de Klein où l'on note du cornage, de la dyspnée et la mort par suffocation.

La stomatite paraît plus fréquente, nous la trouvons dans 26 0/0 des cas au lieu de 22 0/0 pour les lésions du pharynx. Débutant parfois par une ulcération de la muqueuse (Acuna, 1906), (Stirnimann 1907), ou à la suite d'une lésion dentaire (Klein 1914). Elle est constituée le plus souvent, et comme ce fut le cas pour notre malade de l'observation II, par une tuméfaction de la muqueuse, tuméfaction qui débute au niveau des gencives et conduit à l'ulcération; les gencives se décolent au niveau du collet des dents; des hémorragies se produisent, pouvant aller du suintement à la stomatorragie; des lambeaux de muqueuse peuvent même se sphaceler et se déta-

cher, déchaussant les dents qui peuvent tomber (Acuna 1906); la langue et les lèvres se fendillent, saignent et se recouvrent de fuliginosités et de fausses membranes grisâtres et d'odeur fétide. Müsser (1887) a noté l'apparition d'herpès au niveau des lèvres, il est vrai que le malade en question avait une pneumonie.

Chez nos trois malades, nous avons vu apparaître des manifestations bucco-pharyngées, simulant une diphtérie maligne chez la première et la troisième, avec ulcérations à fausses membranes des amygdales, réalisant une stomatite ulcéreuse chez le deuxième. Ces symptômes se sont montrés tardivement, précédant de deux jours (obs. III), de six jours (obs. II), de quatorze jours (obs. I), l'issue fatale de la maladie. Mais ils peuvent constituer un des premiers signes de la leucémie, comme ce fut le cas pour les malades de Veszpremi 1906, Stirnimann 1907, Fabian Naegeli et Schatiloff 1907, Strauch 1913.

HÉMORRAGIES. — L'enfant atteint de leucémie à grande cellule indifférenciée saigne fréquemment et peut saigner au niveau de tous ses organes. Ce qui contribue à augmenter son anémie et peut dans certains cas mettre sa vie en danger (Strauch 1913), Marsh 1914), (Mlle Condat 1923).

Ces hémorragies se manifestent plus particulièrement au niveau des téguments; nous avons relevé du purpura dans 53 0/0 des cas, et chez deux de nos malades sur trois (obs. I et II) ce purpura est apparu spontanément ou à l'occasion de légers traumatismes, tantôt sous forme de petites pétéchies, tantôt sous forme de larges plaques ecchymotiques, et plus particulièrement au niveau des membres inférieurs et du

tronc. Chez notre petit malade de l'observation II, les taches purpuriques étaient surtout apparentes au niveau de l'abdomen. Dans une observation de Thomas Mac Crac, il s'agissait d'un véritable rash purpurique.

En deuxième lieu, nous citerons l'épistaxis que Boudet avait rencontré dans 50 0/0 des cas, mais qui paraît moins fréquente chez l'enfant, où nous ne l'avons relevée que dans 23 0/0 des cas. Il s'agit d'hémorragies qui se renouvellent assez fréquemment et peuvent être si abondantes qu'elles nécessitent un tamponnement nasal, comme ce fut le cas pour notre première malade. L'épistaxis est rarement un symptôme de début. Delfosse (1911) en rapporte cependant un exemple. Il semble que le plus souvent elle apparaisse à la période d'état de la maladie.

Beaucoup moins fréquentes sont les hémorragies buccales, que nous n'avons relevées que dans 15 0/0 des cas. Tantôt c'est un léger suintement des gencives et des lèvres (obs. II), tantôt c'est une stomatorragie abondante, survenant spontanément ou à l'occasion d'une intervention au niveau des dents ou des amygdales (Fabian, Naegeli et Schatilloff, 1907). Ces hémorragies buccales ont fait isoler une forme scorbutique de la maladie.

Nous avons relevé quelques cas d'hématémèses et de melæna, entre autres une observation de Strauch (1913), où l'hématémèse fut mortelle, une de Bézy (1913), qui rapporte le cas d'une hémorragie intestinale également mortelle. Enfin Marsh cite en 1914 un cas de rectorragie. Cependant l'hématémèse et le melæna ne résultent pas toujours d'une lésion stomacale ou intestinale et doivent être imputés bien souvent à

la déglutition du sang provenant d'une épistaxis ou d'une stomatorragie.

Boudet cite quelques cas d'hémoptyxies chez des adultes ; nous n'en avons pas rencontré un seul cas chez l'enfant, mais les autopsies ont montré parfois des épanchements hémorragiques de la plèvre ou du péricarde (Krânzle et Rehn 1911).

On a rapporté quelques observations d'hématuries, 7 o/o environ (Mosler 1888, Kahn 1911, Krânzle et Rehn 1911, Pantton Tidy 1913, Inaba 1918, Penty 1920).

Du côté de l'appareil génital, nous avons signalé personnellement chez notre première malade des hémorragies abondantes qui reparurent à plusieurs reprises, faisant croire à l'établissement de la menstruation.

A côté des hémorragies qui se manifestent intérieurement, nous citerons des hémorragies internes entraînant des complications diverses, telles que des hémorragies cérébrales ou rétiniennes dont nous parlerons ultérieurement.

Symptômes généraux

Comme nous avons pu le constater dans l'histoire de nos trois petits malades, l'état général est atteint d'une façon précoce. Et c'est assez souvent (10 o/o des cas) la pâleur, l'amaigrissement, la perte des forces qui inquiètent tout d'abord les parents, avant qu'aucun autre symptôme n'ait été constaté.

Les leucémiques ont une pâleur très spéciale, tirant sur le jaune, ciréuse, les muqueuses sont décolorées et nous avons pu voir chez notre première malade de la bouffissure de la

face, avec œdème des paupières rappelant le facies des malades atteints de néphrite aiguë. L'œdème peut être généralisé: dans notre observation I, nous avons constaté de l'œdème des membres inférieurs, œdème blanc avec signe du godet. Ce symptôme est signalé par Goldschmidt (1896), Acuna (1906, obs. I et II). Dans l'observation de Goldschmidt, il coexiste avec de l'albuminurie. Dans celles d'Acuna et chez notre première malade, l'albumine fait défaut et il semble que l'on soit plutôt en présence d'œdèmes cachectiques.

L'amaigrissement est un phénomène presque constant. Ce fut le symptôme de début chez nos trois leucémiques. Il est rapide: nous voyons le poids de notre première malade tomber de 34 kg. 900 à 31 kg. 900 en moins de trois semaines. Cela s'explique, étant donné que l'affection s'accompagne le plus souvent d'une anorexie marquée et parfois de troubles digestifs tels que vomissements et diarrhée.

A cet amaigrissement s'ajoute la perte des forces, tout effort est pénible, fatigant. Les malades de nos observations I et III sont devenues moins studieuses, elles ont quitté l'école quatre ou cinq mois avant de venir nous consulter. Cette faiblesse physique a retenti sur leur caractère qui a changé. Elles sont devenues tristes, apathiques, indifférentes au jeu. Entrées à l'hôpital, elles s'intéressent peu à ce qui se passe autour d'elles; les questions qu'on leur pose semblent les obséder; elles répondent avec lenteur, dans une demi-somnolence et pourtant leur lucidité d'esprit est parfaite. Nous retrouvons ce tableau dans la majorité des observations; quelques auteurs cependant ont signalé du délire, mais passager (William Fitch Cheney, obs. II), (Broussolle 1921).

TEMPÉRATURE. — Nos trois malades ont présenté de la fièvre; celle-ci est apparue un mois et demi environ avant la mort. Chez la première, la courbe s'élève brusquement, atteint 40° , s'y maintient quelque temps, revenant en plateau à 38° les derniers jours de sa vie. Le deuxième présente des ascensions quotidiennes et vespérales à 38° . Enfin la troisième voit sa température se maintenir au-dessus de 38° avec des clochers à 39° et même 40° . Ce qui frappe, c'est l'irrégularité de ces courbes thermiques.

En feuilletant les observations recueillies dans la littérature médicale, nous avons constaté que la fièvre existait dans 50 0/0 des cas, apparaissant tardivement, nous ne l'avons vu citée comme symptôme de début que très rarement (Inaba 1918).

TRANSPIRATION. — Dans une observation de Fabian Nae-geli et Schatiloff (1907) et dans une de Panton et Tidy (1913) nous avons relevé l'existence de transpirations abondantes que nous n'avons pas rencontré chez nos malades.

APPAREIL RESPIRATOIRE. — Au niveau de l'appareil respiratoire, nous n'avons trouvé que peu de choses chez nos trois leucémiques. Cependant, ils présentaient une toux légère, or, à l'examen des poumons, il n'existait que quelques sibilances chez la première malade et quelques frottements aux bases chez la troisième. La toux s'accompagnait d'une légère expectoration dans laquelle on ne put constater de bacilles de Koch.

Les malades des observations I et II souffraient d'une toux intense; en disproportion avec les signes

Peut-être, chez le deuxième, pouvait-on imputer cette dyspnée à une compression, la rate, énorme, refoulant le diaphragme et comprimant le poumon sus-jacent. Chez la première, la dyspnée, au début, n'était pas suffisamment expliquée par les signes locaux et était probablement en rapport avec la déglobulisation et une hématose insuffisante. Ce n'est que quelques jours avant la mort qu'elle devint nettement laryngée et l'enfant mourut dans un accès de suffocation. La dyspnée est un symptôme fréquent chez les leucémiques, mais son étiologie est très variable. Tantôt l'obstacle siège au niveau du pharynx, créé par des amygdales hypertrophiées, qui peuvent entraîner la mort par suffocation (obs. de Klein). Tantôt l'obstacle siège beaucoup plus bas: il s'agit d'une compression de l'arbre bronchique par les ganglions du hile (Babonneix et Tixier 1909), (Isaac et Cobliner 1910) ou bien d'un épanchement pleural séro-fibrineux, comme dans le cas cité par Rivalier et Hartmann (1923), ou hémorragique (Schultze et Weszpremi 1906). Enfin, Stirnimann en 1907 et Gordon et Ward en 1913 ont consigné quelques cas d'œdème aigu du poumon. Mais dans la majorité des cas, on ne trouve que quelques râles de bronchite ou même une absence complète de signes locaux, et c'est alors qu'il est logique de rattacher la dyspnée à l'hypoglobulie.

APPAREIL CIRCULATOIRE. — L'examen du cœur de nos trois malades ne nous a pas montré de phénomènes pathologiques. On notait seulement chez la première un souffle veineux à la jugulaire. Tous trois avaient un pouls rapide, atteignant 120—140 pulsations à la minute, mais sans autres mo-

difications. La pression chez notre première malade était plutôt basse, mesurant 12 et 6 au Vaquez.

Dans maintes observations, nous trouvons rapportée l'existence de souffles au niveau du cœur; tantôt souffles systoliques de la pointe (Stirnemann 1907), tantôt souffles systoliques de la base (Haushalter et Richon 1899). Il semble qu'il s'agisse assez souvent de souffles anorganiques, comme celui signalé par Rivalier et Hartmann (obs. de 1923) et comme viennent le confirmer les autopsies.

Ziegler et Jachmann en 1917 ont pu ponctionner une péricardite avec épanchement hémorragique, chez un petit leucémique.

Broussolle en 1921 a noté l'apparition chez un de ses malades de palpitations avec bruit de galop.

Enfin, on constate fréquemment des vertiges, des bourdonnements d'oreilles, parfois des syncopes, dus à l'état de faiblesse et d'anémie des malades.

APPAREIL DIGESTIF. — Nous avons déjà dit combien était fréquente l'anorexie; elle apparaît dès le début de l'affection, comme nous l'avons remarqué chez nos malades. Cette anorexie n'a pas de caractère électif; elle s'accompagne de nausées et parfois de vomissements (obs. II), qui peuvent contenir du sang (obs. III).

Rarement les malades sont constipés; on note plutôt l'apparition de diarrhée qui peut également être sanglante (obs. III).

APPAREIL URINAIRE. — Le volume des urines diminue en général; nous l'avons vu s'abaisser de 800 à 300 grammes

(obs. I). Ces urines sont foncées et chez une de nos malades, nous avons décelé la présence d'albuminurie (obs. III). Mais la chose paraît plus rare chez l'enfant que chez l'adulte. Par contre, il existe de l'acide urique en grande quantité: il atteint 0 gr. 68 par litre pour notre première malade, et 12 gr. 10 et 14 gr. 62 chez les deux autres.

L'urée n'est pas très abondante: nous avons trouvé 12 gr. 88 par litre pour notre première malade et 12 gr. 10 pour la troisième.

On signale assez fréquemment la présence de sang, comme nous l'avons fait remarquer en parlant des hémorragies.

SYSTÈME NERVEUX. — Les troubles survenant au niveau du système nerveux sont plutôt des complications que des symptômes propres à la maladie et nous les traiterons au chapitre des complications.

APPAREIL GÉNITAL. — En général, il y a peu de signes du côté de l'appareil génital. Nous citerons cependant une observation de Gunewardene (1920) qui aurait constaté chez un de ses petits malades une augmentation de volume et de consistance des testicules. Et une autre de Guttman (1891) signalant du priapisme.

Nous avons rapporté dans notre première observation l'existence de métrorragies abondantes, chez une enfant non encore réglée. Et Acuna (1906) aurait vu une ulcération de la vulve chez une petite leucémique.

Hématologie

Au point de vue clinique, deux faits nous conduisent à examiner le sang d'un malade atteint de leucémie à grandes cellules indifférenciées: ce sont les hémorragies et l'anémie. Nous étudierons successivement les modifications qualitatives et quantitatives qui constituent une des bases du diagnostic de cette affection.

TEMPS DE SAIGNEMENT. — D'un rose pâle, très fluide, le sang des leucémiques s'écoule facilement au niveau de la moindre érosion ou piqûre: le temps de saignement, qui normalement est de deux ou trois minutes, est prolongé; nous l'avons trouvé de douze minutes chez la première et la troisième de nos malades.

COAGULATION. — Par contre, la coagulation du sang s'opère toujours dans un temps normal; elle se réalisait en moins de cinq minutes chez nos deux premiers malades et en quinze minutes chez la troisième.

Dans les trois cas, nous avons constaté l'irrétactilité du caillot, signalée par Lavedan.

HÉMATOBLASTES. — Ce dernier auteur rattache l'irrétactilité du caillot à la diminution du nombre des hémato blastes, et de fait nous avons trouvé chez notre première malade un abaissement de leur nombre qui était de 94.000 par millimètre cube à un premier examen, et de 32.000 au second examen,

alors que l'on en rencontre environ 250.000 dans le sang normal.

RÉSISTANCE GLOBULAIRE. — Elle paraît être normale. La recherche de cette résistance faite sur le sang de notre première malade nous a conduit à ce résultat :

$$R_1 = 48 \qquad R_2 = 36$$

POUVOIR HÉMOLYSANT. — Chez la même malade, nous avons constaté que le sang présentait des hémolysines actives vis-à-vis de ses propres globules rouges et vis-à-vis de globules rouges humains autres que les siens.

HÉMATIES. — Un fait caractéristique de l'affection, c'est l'anémie. Le nombre des hématies s'est montré, chez nos trois malades, très inférieur à la normale: tombant à 1.976.000 par mm³ chez la troisième, à 4.080.000 chez le deuxième, 504.000 chez la première. Ces chiffres ont paru se relever chez deux de nos malades, à la suite du traitement radiothérapique, remontant à 692.000 pour la première et à 2.860.000 pour la troisième.

Cette hypoglobulie est à peu près constante; et, en examinant les observations déjà publiées, nous trouvons que, sur cent cas, 45 0/0 des malades présentent un nombre de globules rouges qui oscille entre un et trois millions; 14 0/0 ont un nombre d'hématies inférieur à un million; 12 0/0 en ont un nombre supérieur à trois millions. Nous n'avons trouvé que deux cas où les globules rouges étaient en nombre normal: celui d'Isaac et Cobliner, avec 5.300.000 et celui de Wilder Tileston avec 6.860.000.

L'hémoblobine recherchée par la méthode de Tallqvist nous a donné chez nos trois malades un chiffre voisin de 70 o/o avec une valeur globulaire normale, ce qui concorde avec les résultats de Boudet, de Broussolle et de Lavedan. Cependant, en examinant les observations recueillies dans la littérature, nous avons été frappée de voir que, dans un tiers des cas, la quantité d'hémoglobine était inférieure à 40 o/o, tombant parfois à 10.

Il existe presque toujours des hématies nucléées. Boudet donnait le chiffre de 20 o/o; or, le sang de notre première malade en contenait 12 o/o, dont la plupart étaient des normoblastes et quelques uns des mégalo blastes. Le sang de notre deuxième malade contenait un nombre considérable de normoblastes. Du reste, Fabian, Naegeli et Schatiloff en 1907, Mennecher en 1906, Benjamin Sluka en 1907, Goodal en 1912 et Gordon et Ward en 1913, signalent la présence d'hématies nucléées très nombreuses dans le sang de leurs malades.

Quant à la coloration, elle n'est pas toujours uniforme et nombreux sont les cas où l'on signale de la polychromatophilie. Enfin, il faut noter l'existence fréquente d'un petit nombre d'hématies granuleuses et d'hématies de forme variable (anisocytose).

GLOBULES BLANCS. — Cependant que les globules rouges se raréfient, les globules blancs se multiplient; ces deux phénomènes contribuant à accentuer la pâleur et l'anémie des malades.

Chez nos trois petits leucémiques, nous avons constaté une forte leucocytose: chez la première, le nombre des glo-

bules blancs est passé de 32.000 par mm³ à son entrée, à 53.200 la veille de sa mort; il y a donc eu progression. Chez le deuxième, il n'a été fait qu'un examen qui a donné le chiffre énorme de 512.800. Enfin, chez la troisième, le chiffre de 59.000 qu'elle présentait à son entrée, est tombé à 14.000. Faut-il incriminer les deux séances de radiothérapie ? Il y a lieu de faire remarquer à ce sujet que notre première malade avait également subi un traitement par les Rayons x. La majorité des observations signalent l'existence d'une hyperleucocytose marquée, dépassant 30.000 globules blancs par mmc dans la moitié des cas, et 100.000 dans 27 0 0 des cas; nous la voyons même atteindre 1.330.000 chez un malade de Veeder (1912). Cependant, on a rapporté quelques observations, assez peu nombreuses il est vrai, où l'on trouvait de la leucopénie: Panton et Tidy (obs. 11, 1913) donnent le chiffre de 2.000 et Méry et Weill Hallé, celui de 5.000 globules blancs par mmc.

FORMULE LEUCOCYTAIRE. — A l'examen d'une lame de sang provenant d'un malade atteint de leucémie à grande cellule indifférenciée, ce qui frappe, c'est la variété des éléments et l'apparition de nombreuses cellules anormales.

POLYNUCLÉAIRES. — Chez nos trois malades, les cellules de la série granuleuse étaient tombées à des chiffres insignifiants, comme le montre le tableau suivant:

<i>Polynucléaires</i>	<i>1^{er} Malade</i>	<i>2^e Malade</i>	<i>3^e Malade</i>
Neutrophiles :	4 % puis 3 %	1 % puis 4 %	6 % puis 12 %
Eosinophiles :	2 %	1 % puis 3 %	
Mastzellen :	10 %		

Nous avons trouvé des chiffres comparables en examinant les observations de leucémies que nous avons pu réunir, mais il faut savoir que ce n'est pas là une règle absolue et, alors que Boudet pense que le chiffre des polynucléaires neutrophiles atteint rarement 10 0/0, nous citerons quelques observations où ce chiffre est de beaucoup dépassé :

Péhu et Chaliér (obs. 1) trouvent	79,5 0/0
Fabian et Naegeli	— 59 0/0
Inaba	— 44 0/0
Panton et Tidy	— 67,0/0

Quant aux éosinophiles et aux mastzellen, en général peu nombreux, ils ne sont pas signalés chez tous les malades, et d'un examen à l'autre, chez une même malade, nous les voyons disparaître (obs. 1). Dans une observation de Péhu et Chaliér, les éosinophiles qui formaient 30 0/0 des globules blancs tombent, à un deuxième examen, à 3 0/0.

MYÉLOCYTES. — Formes anormales, témoins d'une réaction médullaire, les myélocytes existent toujours dans le sang des leucémiques, pour Boudet. Et, de fait, aussi bien dans nos observations personnelles que dans celles rassemblées par nous, nous avons constaté leur présence en petite quantité.

Composé surtout de myélocytes neutrophiles, leur nombre dépasse rarement 2 ou 3 0/0. Dans un cas de Acuna, ils faisaient défaut, s'élevant au contraire à 47 0/0 dans une observation de Goodal et à 50 0/0 dans une autre de Acuna. Mais cela est exceptionnel.

MONONUCLÉAIRES. — Il s'agit d'une cellule avec protoplasma granuleux, de taille variable et que nous ne pouvons isoler qu'avec peine dans les examens de sang un peu anciens, parce qu'à cette époque on désignait sous le même nom les mononucléaires qui nous occupent ici et la grande cellule indifférenciée.

Ces cellules peuvent être de taille moyenne ou de grande taille, et leur nombre est assez variable, puisque, chez notre première et notre troisième malade, il ne dépasse pas 1 et 8 o/o, alors que, chez le deuxième, nous avons 30 00 de grands mononucléaires et 43 00 de moyens mononucléaires.

LYMPHOCYTES. — Là encore, nous sommes assez embarrassés pour établir une classification exacte, car, dans nombre d'observations, les cellules indifférenciées sont confondues avec les lymphocytes. Cependant, le vrai lymphocyte mesure un diamètre beaucoup plus petit. Enfin, il a été signalé par Bézy, par Marsh l'existence de petits lymphocytes.

Le lymphocyte basophile, que l'on rencontre dans le sang normal, ne fait jamais défaut dans le sang de leucémiques, mais son chiffre est très abaissé, oscillant entre 1 et 20 00 chez la première et la troisième de nos malades et ne dépassant pas 10 o/o chez le deuxième.

FORMES DE TRANSITION. — A côté de variétés bien définies, il existe des cellules dont la coloration et la morphologie sont intermédiaires à celles des différentes cellules précitées (obs. III).

CELLULE INDIFFÉRENCIÉE. — Ce qui caractérise le sang

dans la leucémie aiguë, c'est une grande cellule de 10 à 15 de diamètre, à protoplasma non granuleux et basophile, avec un gros noyau présentant des nucléoles. Elle a été désignée sous de nombreux synonymes : c'est la *cellule de Rieder* des Allemands, le *grand lymphocyte* d'Ehrlich, le *lymphoblaste* et le *myéloblaste* de Naegeli, le *myélocyte orthobasophile* de Dominici. Boudet l'a nommée *cellule embryonnaire*, Broussolle et Lavedan préfèrent pour elle le nom de *grande cellule indifférenciée* que nous lui conserverons, rappelant ainsi la capacité qu'elle possède de pouvoir donner naissance à tous les éléments du sang normal.

Cette cellule s'est montrée extrêmement abondante dans le sang de nos malades, formant 88 o/o des globules blancs chez la première, 75 o/o chez la troisième et devenue presque incomptable chez le deuxième.

Dans plus des trois quarts des cas, elle dépasse le chiffre de 40 o/o, atteignant jusqu'à 99 o/o (Murray Bass). Son apparition peut être rapide ; chez une malade de Panton et Tidy, un premier examen montre son absence, un deuxième examen, fait deux mois après, signale sa présence ; elle forme alors 88,5 o/o des éléments blancs.

CONCLUSION. — La présence dans le sang de nombreuses cellules indifférenciées, de myélocytes, d'hématies nucléées, normoblastes et mégaloblastes montrant de la polychromatophilie et de l'anisocytose, témoigne d'une forte réaction hématopoïétique dont nous trouvons l'origine non seulement au niveau de la moëlle, des ganglions et de la rate, organes habituels de cette hématopoïèse, mais aussi au niveau du foie

et du thymus, comme si une fonction perdue pour ces organes s'était tout à coup réveillée.

D'autre part, il y a diminution dans le sang des cellules normales, comme s'il existait un processus destructif de ces éléments déterminant une réaction rapide de réparation. Mais réaction trop rapide, puisque les cellules sont jetées dans la circulation à un stade inachevé que l'on ne rencontre habituellement que dans la moëlle, la rate et les ganglions.

Malheureusement, cette réaction hématopoïétique, loin de nous offrir au cours de la leucémie aiguë de l'enfant, une formule constante qui ne ferait que confirmer le diagnostic clinique, présente ce caractère d'être essentiellement variable. Tantôt, la leucocytose signalée fait défaut, et un nombre presque normal de polynucléaires vient ébranler l'idée d'une leucémie aiguë. Ou bien c'est une forme atypique de lymphocytes ou de mononucléaires, présentant des dimensions anormales, qui vient troubler la formule. Tantôt un nombre d'hématies nucléées impressionnant nous fait pencher vers l'hypothèse d'une anémie. Il n'est pas jusqu'au nombre de cellules indifférenciées qui ne vienne nous apporter parfois, par son peu d'importance, quelques doutes.

COMPLICATIONS

SYSTÈME NERVEUX. — Parmi les complications survenant au cours de la leucémie à grande cellule indifférenciée, citons tout d'abord celles qui apparaissent au niveau du système nerveux. La plus fréquente paraît être l'hémorragie cérébrale, entraînant une hémiplégie droite avec incontinence d'urine chez une malade de Guttmann (1891); également une hémiplégie dans un cas rapporté par Everet Brown (1914); de l'épilepsie Jacksonienne, chez une malade de Fabian et Naegeli (1907); et des signes d'irritation méningée dans un cas signalé par Murray Bass.

Bayley, en 1906, signale l'apparition d'une paralysie faciale chez un petit leucémique.

Une des complications assez fréquentes chez le nourrisson, ce sont les convulsions (Zuccola, enfant de 21 jours; Cobliner, enfant de 18 mois; Péhu et Chalié, enfant de 2 ans; Thomas-Mac Crac, enfant de 3 ans; Mason Knox, enfant de 9 mois).

L'hémorragie rétinienne est loin d'être rare (Murray Bass, Reh, Broussolle) et Boudet en a fait un symptôme propre à la leucémie. Dans un cas signalé par Reid, elle coexistait avec du ptosis.

L'organe de l'ouïe n'est pas indemne. Une de nos malades (obs. 1) présentait de la surdité sans que les examens pratiqués eussent pu nous donner des éclaircissements à ce sujet. Cette complication est signalée également par Reid (1913) et Kränzle Rehn.

TÉGUMENTS. — Les auteurs rapportent l'existence dans la leucémie à grandes cellules indifférenciées de diverses manifestations cutanées. Nous en avons rencontré quelques rares observations chez l'enfant.

Ce sont assez souvent des nodules sous-cutanés mobiles. Inaba en 1918 observe un nodule de consistance cartilagineuse au niveau du front d'un de ses petits malades. Reid rapporte le cas d'un enfant qui présentait, au niveau de l'abdomen, des nodules gros comme des grains de millet. Chez une malade de Gunevardene, il existait des nodules du cuir chevelu.

Quelquefois, ce sont des éruptions: Mlle Condat cite le cas d'un enfant qui portait « les traces d'une éruption rappelant celle de la varicelle. »

On se gardera de confondre les leucémides avec ces petits hématomes signalés par quelques auteurs, entre autres Gordon et Ward (1913).

GLANDES SALIVAIRES. — Au cours de l'affection, nous avons vu survenir une augmentation de volume très marquée des glandes parotides (obs. 1), gonflement dur qui n'était ni inflammatoire, ni douloureux et persista quelques jours.

Mlle Condat cite le cas d'un enfant atteint de leucémie aiguë chez lequel l'apparition précoce d'un gonflement parotidien fit porter tout d'abord le diagnostic d'oreillons.

Cette hypertrophie peut frapper d'autres glandes salivaires: dans une observation de Reid, elle était très marquée au niveau des glandes sous-maxillaires. Wilder Tileston rapporte l'exemple d'un enfant de deux ans chez lequel « les glandes parotides ont la grosseur d'un œuf de poule, ne sont ni adhé-

rentes ni douloureuses; la peau est intacte à leur niveau; en avant des glandes parotides, on a une masse dure de la grosseur d'une noisette (glandes parotides accessoires); les glandes lacrymales et sublinguales sont intactes et cependant on pense à une maladie de Mikulicz » : l'autopsie montre entre les acini la présence d'un amas de grands lymphocytes.

Évolution et Formes

DÉBUT. — Le début, dans la leucémie à grandes cellules indifférenciées, est souvent difficile à préciser. L'affection évolue la plupart du temps sournoisement, puis un beau jour elle se manifeste par un symptôme plus bruyant qui attire l'attention des parents.

Dans la majorité des cas, l'état général se modifie; l'enfant pâlit, maigrit, perd l'appétit, ses forces diminuent, et ce n'est que beaucoup plus tard que se montrent les symptômes probants de la maladie. Chez deux de nos malades (obs. I et II), nous avons constaté qu'elles présentaient depuis plusieurs mois un mauvais état général, et les choses se passent de cette façon chez 30 0/0 environ des leucémiques.

Dans d'autres cas, l'enfant, qui était en parfaite santé, tombe brusquement malade; notre deuxième observation appartient à cette catégorie, avec l'angine comme premier symptôme.

Pour Boudet, l'angine est le symptôme initial le plus fréquent. Il ne semble pas en être de même chez l'enfant; car, si nous rassemblons dans le même groupe les angines et les stomatites, nous les trouvons dans 20 0/0 des cas comme pre-

mier signe de la maladie alors que les adénopathies sont signalées dans 21 0 0 et les hémorragies dans 20 0 0.

Plus rarement, l'affection se manifeste au début par une augmentation de volume de l'abdomen (Péhu et Chaliér, obs. 1, 1913, — Ficht Cheney, — Mennecher, — Zuccola, 1904, — Bézy, 1913). Par des douleurs soit au niveau des os longs (Müller 1895, — Reh 1921, — Roux et Launois 1890), soit au niveau de la rate (Mattiolo 1905), soit dans la région précordiale (Eichhorst 1892), soit au dos (Panton et Tidy).

Par des œdèmes (Thomas-Mac Crac).

Par de la fièvre (Wilder Tileston 1911); par une ulcération (Acuna 1906); par une néphrite (Seelig 1895); par des paralysies (Bayley).

DURÉE. — La maladie évolue en général assez rapidement, la mort survenant dans 30 0 0 des cas en moins d'un mois; dans 27 0 0 en trois ou quatre mois; dans 9 0 0 seulement en six mois; dans un seul cas, la durée de la maladie a atteint un an. Dans quelques cas, elle évolue avec une rapidité foudroyante, emportant les enfants en cinq jours (Murray Bass, obs. 5), quatre jours (Beltz, obs. 1).

COMMENT MEURENT LES LEUCÉMIQUES. — La mort par cachexie et anémie extrême est presque la règle, l'enfant s'éteignant lentement. Mais la fin peut être brutale: par collapsus résultant d'une hémorragie (obs. III), qu'il s'agisse de mélaena (Eichhorst 1892), d'hématémèse (Strauch 1913), d'hémorragie intestinale (Bézy 1913) ou d'épistaxis (Delfosse 1911). Ou bien par œdème aigu du poumon, tels les cas signalés par Stirnimann, par Gordon et Ward. Ou encore par

suffocation, parfois d'origine mécanique, résultant d'un obstacle au niveau du pharynx ou du larynx (obs.1).

On a rapporté quelques cas de mort dans le coma, consécutifs à des hémorragies cérébrales (Reh, Guttman, Hirschfeld, William Fitch Cheney). Schultze cite un cas de mort subite. Enfin la mort peut résulter d'une affection intercurrente: Weld a vu un leucémique mourir de broncho-pneumonie.

FORMES. — Gilbert et Weil avaient isolé, suivant les cas prédominants:

- une forme angineuse,
- » pseudo scorbutique,
- » hémorragique,
- » anémique,
- » typique.

Boudet a repris cette classification, montrant ce qu'elle a d'artificiel, la maladie se complétant le plus souvent au cours de l'évolution, et une forme, anémique au début comme celles de nos observations I et III, pouvant par la suite prendre le type hémorragique et donner enfin le tableau typique de la maladie, comme nous avons pu le constater.

Nous ne rappellerons que brièvement la division en forme myéloïde et lymphoïde énoncée par quelques auteurs et qui, selon Boudet, Broussolle et Lavedan, reposait sur une différenciation erronée des éléments lymphoïdes du sang.

Anatomie pathologique

Nous serons très brefs au sujet de l'anatomie pathologique de cette affection, ne possédant sur nos trois cas qu'une seule vérification: nous ne ferons que rappeler les faits bien mis en valeur dans l'admirable travail de Boudet et que l'autopsie de notre troisième malade a remis sous nos yeux.

Ce qui frappe, à l'ouverture, c'est l'hypertrophie de tous les organes hématopoïétiques: rate, ganglions, plaques de Peyer. L'étude histologique de ces organes nous a montré la présence d'une quantité considérable de nodules, composés des éléments cytologiques contenus dans le sang et plus spécialement de grandes cellules indifférenciées.

Nous avons retrouvé cette multiplicité d'éléments embryonnaires au niveau d'organes tels que le foie, les espaces de Kiernan étant bourrés de cellules indifférenciées. Il en est de même pour le thymus, les reins et pour quelques glandes, comme les glandes salivaires.

La moëlle, pour Boudet, « est caractérisée au cours de la leucémie aiguë par sa richesse particulière en cellules-souches et sa pauvreté en cellules évoluées. »

Enfin on retrouve les traces d'hémorragies internes: ce sont des infarctus de la rate, un piqueté hémorragique au niveau du cœur, des séreuses: plèvre et péritoine; des hémorragies cérébrales (Guttmann, Fabian, Naegeli et Schattiloff). Il existe fréquemment du liquide dans la plèvre, le péricarde et le péritoine, liquide séreux mais assez souvent hémorragique.

En résumé, nous constatons au niveau de tous les organes la présence de la grande cellule indifférenciée, caractérisant une réaction hématopoïétique embryonnaire.

Diagnostic

Suivant la prédominance de tel ou tel symptôme, la maladie apparaît sous un aspect différent, ce qui rend le diagnostic assez délicat. Il nous a paru que la tâche serait facilitée si nous discussions le diagnostic pour chacun de ces aspects.

PRÉDOMINANCE DES SYMPTOMES PHARYNGÉS. — L'enfant présente parfois le tableau d'une amygdalite aiguë, avec de grosses amygdales rouges et de la fièvre. Citons pour exemple le cas de Strauch (1913). Il faut qu'à la persistance de cet état se joignent d'autres symptômes propres à la maladie pour que l'on parvienne au diagnostic. Ou bien de grosses amygdales font songer à une simple hypertrophie amygdalienne (Fabian, Naegeli et Schatiloff) et conduisent parfois à une intervention regrettable, puisque nous la voyons être cause d'une hémorragie grave dans le cas rapporté par Méry et Weill Hallé. Il serait recommandable, dans les cas douteux, de confirmer le diagnostic par un examen de sang.

Mais le plus souvent il existe des ulcérations de l'amygdale qui se couvrent de fausses membranes; et ce qui vient immédiatement à l'esprit, c'est l'idée d'une diphtérie maligne; diagnostic de la coexistence de fièvre, de pâleur et d'adénopathies ne fait que corroborer. Citons les cas de Schultze (1906), Wezpremi, Jeanselme et Weil, Méry et Weill Hallé. Alors se pose la question de la sérothérapie, qui fut appliquée par Schultze et par Méry et Weill Hallé, sans résultat.

D'où nécessité d'un examen approfondi qui montre le plus souvent l'existence d'adénopathies dans d'autres régions que le cou, ce qui n'est pas la règle dans la diphtérie; et surtout

nécessité d'un ensemencement de l'enduit pharyngé, ce qui permettra d'écarter l'idée d'une diphtérie ou d'une angine de Vincent.

PRÉDOMINANCE DE L'ŒDÈME. — Quelques rares observations rapportent le cas d'enfants qui présentaient avant tout de l'œdème, œdème qui s'accompagne parfois de symptômes du côté des reins : hématuries, albuminurie; et l'on croit à une néphrite. Mais on constate bientôt des signes généraux d'anémie et des modifications des organes hématopoïétiques qui rendent nécessaire l'examen de sang qui révélera la nature de l'affection (Seelig 1895; Mlle Condat, obs. III, 1923).

À côté de ces œdèmes, nous avons parlé de tuméfaction des glandes salivaires. S'agit-il des parotides ? L'absence de signes inflammatoires nous fera, dès le premier abord, repousser l'idée d'une parotidite, mais ne nous permettra pas de ne pas croire à une attaque d'oreillons. Cependant, l'absence de douleurs, une consistance moins dure, l'évolution, effaceront rapidement cette idée (Mlle Condat 1923, obs. III).

Nous avons cité le cas de Wilder Tileston (1911), où l'hypertrophie des glandes parotides et parotides accessoires avait fait discuter l'existence d'une maladie de Mikulicz, mais il manquait la concomitance d'une hypertrophie des glandes sublinguales et lacrymales.

PRÉDOMINANCE D'ADÉNOPATHIES. — L'hypertrophie des ganglions constitue fréquemment le premier symptôme de l'affection, et c'est alors que se pose le problème des adénites chroniques.

S'agit-il d'adénites tuberculeuses ? : la pâleur de l'enfant, son mauvais état général, l'apparition de la fièvre avait fait porter ce diagnostic chez nos deux derniers malades. Mais avant d'affirmer ce fait, renseignons-nous sur les antécédents du malade. Munissons-nous d'un examen clinique et radiographique de ses poumons. Examinons ses crachats; n'oublions pas, chez le jeune enfant, la cuti-réaction à la tuberculine et, dans tous les cas, l'examen du sang.

S'agit-il d'une adénite syphilitique ? La question fut posée pour notre troisième malade; on trouvera alors bien souvent d'autres signes cliniques de syphilis et la réaction de Bordet-Wassermann tranchera.

S'agit-il d'une lymphosarcomatose ? La confusion ne pourrait guère se faire qu'au début; car les ganglions atteignent un volume que l'on ne rencontre pas dans la leucémie à grandes cellules indifférenciées. Et, d'autre part, l'hypertrophie reste localisée à un seul groupe de ganglions, s'accompagnant d'une faible leucocytose.

S'agit-il d'une lymphadénie aleucémique ? ou d'une de ces affections classées sous le nom vague d'adénie de Trousseau ? Le début de l'hypertrophie ganglionnaire se montre en effet dans ces affections au niveau du cou, et plus particulièrement de la région retro-maxillaire, comme dans la leucémie. Mais un simple examen de sang fait constater l'absence de leucocytose et de grandes cellules indifférenciées.

S'agit-il d'une lympho-granulomatose ? L'hypertrophie concomitante du foie et de la rate, la fièvre et la leucocytose pourraient nous induire en erreur. Mais la lympho-granulomatose s'accompagne d'éosinophilie et d'une augmentation des polynucléaires neutrophiles.

PRÉDOMINANCE DU SYNDROME HÉMORRAGIQUE. — *Fièvre typhoïde* : Nous avons cité des cas où la maladie débutait par un état d'anémie et de prostration avec épistaxis (Marsh, obs. III) pouvant faire croire qu'il s'agissait d'une fièvre typhoïde. Mais au cours de la leucémie, la température est plus irrégulière, le tufus moins prononcé, il n'y a pas de taches rosées, on a de la leucocytose alors que la fièvre typhoïde s'accompagne de leucopénie. Enfin on pourra compléter l'examen par l'ensemencement du sang dans du bouillon qui montrera l'absence de bacilles d'Eberth.

Scorbut ou Maladie de Barlow. : Le suintement sanguinolent et les ulcérations gingivales, si fréquents dans la leucémie aiguë qu'ils ont fait isoler une forme scorbutique, peuvent faire croire, surtout chez les nourrissons, à l'existence d'une maladie de Barlow (Weil 1906). Mais l'hypertrophie de la rate et des ganglions n'est pas le fait de la maladie de Barlow qui, d'autre part, s'accompagne de leucopénie.

Purpura : Schultze et Penty ont pu croire à deux reprises qu'ils étaient en présence d'une maladie de Werlhof, alors qu'il s'agissait de leucémies aiguës. Rappelons que, dans cette maladie, on ne trouve pas d'hypertrophie de la rate ni des ganglions, et qu'il n'existe pas de cellules indifférenciées dans le sang.

Lorsque le purpura coexiste avec de la fièvre, il faut toujours songer à l'évolution d'un purpura infectieux secondaire à une maladie infectieuse ou à une septicémie, telles qu'une endocardite maligne, une variole hémorragique ; mais dans ce dernier cas le sang montrerait de la mononucléose avec myélocytose marquée.

Hémophilie : En présence d'un syndrome hémorragique,

l'examen du sang, en cas d'hémophilie, nous donnerait un nombre de globules blancs normal, à part une légère lymphocytose, et montrerait un retard important de la coagulation avec caillot rétractile, ce qui ne se voit pas dans la leucémie aiguë.

PRÉDOMINANCE DES DOULEURS ?

Lorsque les douleurs osseuses apparaissent comme premier symptôme, comme ce fut le cas chez notre première malade, on peut se demander s'il ne s'agit pas de rhumatisme articulaire aigu; mais l'examen de sang montrera l'absence de polynucléose.

PRÉDOMINANCE DU SYNDROME ANÉMIE ?

Il n'y a pas, chez l'enfant, une cloison étanche entre les syndromes leucémiques et anémiques. Alors que chez l'adulte les observations de syndromes intermédiaires du type de celle publiée par MM. Nobécourt, Giraud et Ch. Richet sont rares, chez l'enfant ces cas sont beaucoup plus fréquents et il nous est difficile de les classer.

Au début de l'affection, alors que l'hypertrophie de la rate ne s'est pas encore développée, il faudra écarter chez le nourrisson le diagnostic d'anémie d'origine digestive par alimentation défectueuse, et celui de ces anémies résultant de processus infectieux antérieurs: broncho-pneumonie, otite chronique, tuberculose en évolution ou syphilis héréditaire. L'examen du malade, l'étude de ses antécédents, le résultat de la cuti-réaction à la tuberculine et du Bordet-Wassermann, la radiographie des poumons nous aideront à trancher la question.

Chez l'enfant plus âgé, et plus particulièrement chez les filles à l'âge de la puberté, la pâleur, l'amaigrissement, l'asthénie pourraient nous faire penser à la chlorose. Mais cette affection actuellement est rare ; elle s'accompagne d'une pâleur verdâtre caractéristique sans hypertrophie ganglionnaire, à l'examen du sang, on constate un abaissement considérable du taux de l'hémoglobine et l'absence de leucocytose et de grandes cellules indifférenciées.

L'anémie peut nous aiguiller vers l'idée d'une tuberculose : soit d'une tuberculose localisée au poumon, soit d'une granulée ; et c'est alors que la radiographie, en nous montrant l'absence de lésions pulmonaires, sera pour nous d'un grand secours.

Je ne cite que brièvement certains syndromes anémiques liés à l'existence de parasites intestinaux, et qu'un examen négatif des selles nous permettra d'éliminer.

Plus tard, lorsque le syndrome anémique s'accompagne de splénomégalie, il est un certain nombre d'hypothèses qu'il faut écarter.

Ce sont d'abord ces affections parasitaires rares dans nos régions : le paludisme, le kala-azar, la maladie de Banti.

Chez le nourrisson, le paludisme se manifeste par un état anémique avec splénomégalie et gros foie, s'accompagnant de troubles digestifs et d'abattement, avec des élévations thermiques irrégulières. Il n'y a pas d'hypertrophie ganglionnaire, pas de symptômes bucco-pharyngés ni d'hémorragies. Le sang est caractérisé par de la leucopénie et par la présence de l'hématozoaire.

Le kala-azar se manifeste également par de l'anémie, avec splénomégalie, fièvre, troubles digestifs. Mais là encore, le

sang nous montre de la leucopénie qui doit nous faire songer à la leishmaniose : une ponction de la rate, en nous faisant découvrir le parasite, confirme le diagnostic.

Quant à la maladie de Banti, l'existence d'une cirrhose avec ascite rend la confusion moins vraisemblable.

Beaucoup plus compliqué est le diagnostic de la leucémie aiguë, avec l'anémie d'origine syphilitique héréditaire. Il s'agit d'enfants pâles, qui ont fréquemment de la polymicro-adénopathie, un foie et une rate hypertrophiés et qui maigrissent, quoi qu'on fasse. Cependant, il existe quelques signes distinctifs : la rate et les ganglions sont rarement aussi volumineux que dans la leucémie aiguë ; l'enfant ne présente pas de symptômes bucco-pharyngés, mais il offre souvent d'autres lésions syphilitiques : coryza, lésions testiculaires ou des téguments. L'examen du sang montre souvent l'existence d'une légère leucocytose, avec prédominance de myélocytes et de mononucléaires et apparition d'hématies nucléées. Mais nous ne trouvons pas la grande cellule indifférenciée. Un Bordet-Wassermann et au besoin un traitement d'épreuve nous éclaireront.

Depuis les travaux de Von Jaksch et Luzet, on a isolé chez le nourrisson, sous le nom de pseudo-leucémie, une variété d'anémie très voisine de la leucémie, mais se différenciant de cette dernière par son évolution qui est loin d'être toujours fatale. Au point de vue clinique, il existe de nombreux points communs : c'est un syndrome anémique qui débute insidieusement, la rate est grosse, le foie et les ganglions sont hypertrophiés, il peut même survenir des hémorragies ; la numération globulaire donne des résultats assez semblables à ceux que l'on peut avoir dans la leucémie aiguë, c'est-à-dire : leu-

cocytose avec abaissement du nombre des hématies. Mais la formule hématologique est différente : la leucocytose étant constituée par des polynucléaires et quelques myélocytes, et les hématies nucléées se montrant très nombreuses alors que la cellule indifférenciée est peu abondante. Malheureusement, la distinction entre les pseudo-leucémies et la leucémie aiguë n'est pas toujours aussi nette et l'on peut rencontrer tous les états intermédiaires : Goodal (1912) cite une observation qui, au point de vue clinique, offrait le tableau de la leucémie aiguë alors que le sang montrait des hématies nucléées fort abondantes, avec une forte leucocytose (75000 g. b.) constituée surtout par des myélocytes (48,25 0/0 et des grandes cellules indifférenciées (14,5 0/0).

Nous avons pu observer également dans le service de notre maître, M. le P^r Nobécourt, le cas d'un enfant qui se présentait avec une grosse rate, un foie légèrement augmenté de volume, quelques petits ganglions, mais pas de symptômes bucco-pharyngés et qui n'eut qu'une épistaxis. L'examen de son sang montrait une leucocytose minime, avec 23 0/0 d'hématies nucléées, peu de myélocytes, mais 21 0/0 de myéloblastes.

Voici son observation :

OBSERVATION. — B., âgé de 15 mois, est amené à l'hôpital le 4 juillet 1923, pour bronchite. L'enfant est né à terme, présentant de l'œdème des bourses. A eu sa première dent à 8 mois. Ne marche pas. A eu de la bronchite en septembre 1922. La rougeole en janvier 1923, avec entérocolite.

La mère aurait fait une fausse-couche, mais nie la syphilis.

L'enfant se développant mal, on le conduit le 29 juin à l'hôpital, où l'on constate de l'hypotrophie. Un Wassermann est pratiqué mais est trouvé négatif, on institue cependant un traitement par le sulfarsénol.

Etat actuel : L'enfant pèse 7.800 gr., mesure 0 m. 60. Il est pâle, ses muqueuses sont décolorées. Il présente un gros crâne avec une fontanelle largement ouverte, un peu de chapelet costal et un léger bourrelet sus-malléolaire.

Rien du côté du pharynx.

Le ventre est gros, flasque ; le foie mesure sur la ligne mamelonnaire 8,5 cm. ; il déborde de 2,5 cm. le rebord costal

La rate est grosse, véritable tumeur dans l'hypocondre gauche, mesurant 16×9 cm. Les ganglions ne sont pas hypertrophiés. A la percussion du thorax, on note de la submatité au sommet droit en arrière, avec, à l'auscultation, des râles humides et une respiration à timbre soufflant.

Le cœur est normal ; le pouls bat à 135 pulsations ; la température est de 39°,5.

Les selles sont normales, elles ne contiennent pas de parasites. On ne constate pas d'albuminurie.

Une radiographie du thorax montre un élargissement de l'ombre hilare.

Une cuti-réaction à la tuberculine a été négative.

8 octobre : L'enfant a subi quatre séances de radiothérapie sur la rate et la colonne vertébrale, depuis trois mois.

Ce jour, l'enfant a une épistaxis très abondante.

A ce moment, le foie mesure 8 cm. de haut sur la ligne mamelonnaire.

La rate mesure 13×8 cm.

On constate l'existence de quelques ganglions au cou et dans les aisselles.

Le 20 octobre : la température atteint 40° et l'enfant meurt.

Examens de sang :

	6 Juillet	19 juillet	19 octobre
Globules rouges	3.400.000	2.900.000	1.800.000
Globules blancs	15.000	15.200	7.800
Hémoglobine	35 o/o	40 o/o	40 o/o
Poly. neutr.	20 o/o	60 o/o	32 o/o
Eosinophiles	1 o/o	0	2 o/o
Grands monos	10 o/o	2 o/o	8 o/o
Moyens monos.	24 o/o	12 o/o	34 o/o

Lymphocytes	4 o/o	3 o/o	4 o/o
Myélocytes basophiles	1 o/o	0	0
Myélocytes neutrophiles	7 o/o	4 o/o	4 o/o
Lymphoblastes	21 o/o	11 o/o	0
Cellules de Türck	8 o/o	2 o/o	4 o/o
Hématies nucléées	23 o/o	normoblastes 14 0/0 mégalo blastes 9 0/0	1 p. 200

Formes de transition :

Avec poikilocytose, anisocytose et polychromatophilie intense.

Chez le grand enfant, c'est surtout avec les anémies graves à type hypoplastique que le diagnostic se pose. L'enfant, au cours de cette variété d'anémie, est pâle, maigrit, perd ses forces; il a des troubles gastriques et intestinaux. A l'auscultation du cœur, on perçoit des souffles extra-cardiaques. On peut observer, comme chez le leucémique, des douleurs rhumatoïdes, des œdèmes, des hémorragies. Mais le foie déborde peu les côtes, la rate augmente peu de volume, les ganglions ne sont pas modifiés, caractères qui différencient cette affection de la leucémie aiguë. Pour ce qui est du sang, on peut constater une leucocytose légère avec abaissement considérable des globules rouges. Cette leucocytose est constituée surtout par des myélocytes, les polynucléaires sont peu nombreux. Comme au cours de la leucémie, on note des modifications des hématies : anisocytose, poikilocytose, polychromatophilie, mais beaucoup plus prononcées. Enfin on peut voir apparaître la grande cellule indifférenciée, mais en quantité restreinte, alors qu'au contraire les hématies nucléées sont nombreuses, ce qui n'est pas le fait de la leucémie aiguë. Mais là encore, il n'existe pas une frontière bien marquée et l'on peut rencontrer tous les intermédiaires.

Il faudra également différencier la leucémie aiguë des leucémies chroniques.

L'hypertrophie de la rate, l'anémie, l'hyperleucocytose pourraient nous induire en erreur et nous faire penser à une leucémie myéloïde. Mais l'évolution est toute différente; la leucémie myéloïde évolue lentement, d'autre part elle ne s'accompagne presque jamais d'hypertrophie ganglionnaire ou de symptômes bucco-pharyngés, et les hémorragies y sont l'exception. A l'examen du sang, on constate bien une forte leucocytose, mais, au lieu de la grande cellule indifférenciée sans granulations, on trouve des polynucléaires et des myélocytes à granulations protoplasmiques.

Certaines leucémies subaiguës, au cours desquelles la cellule indifférenciée apparaissait avec des dimensions inférieures à celles qu'elle possède habituellement, ont pu être confondues avec des leucémies lymphoïdes (Marsh, Bézy). Mais il faut se rappeler que la leucémie lymphoïde est très rare chez l'enfant, que son évolution est extrêmement lente, qu'il y a absence complète dans le sang des hématies nucléées et des myélocytes; la leucocytose étant constituée par le lymphocyte normal du sang, qui se distingue de la cellule indifférenciée par sa taille, les dimensions de son noyau, qui sont moyennes et par l'absence de nucléoles dans ce noyau.

Nous signalons enfin une affection très voisine de la leucémie aiguë, quant à ses caractères cliniques et hématologiques, c'est le chlorome. Mais l'apparition de nodules sous-cutanés de coloration verdâtre et de troubles oculaires facilitera le diagnostic.

Traitement

Nous ne pouvons malheureusement pas apporter un seul cas de guérison de cette maladie qui, aussi bien chez les malades que nous avons suivis personnellement que chez ceux qui ont été étudiés dans les observations que nous avons dépouillées, s'est terminée par la mort.

Dans la leucémie chronique, les agents physiques et le benzol donnent des résultats; ils sont sans action dans la leucémie à grande cellule indifférencié, car il s'agit ici d'un syndrome complexe, avec association d'un syndrome anémique. Seule, une thérapeutique spécifique serait active.

L'hyperleucocytose n'étant pas formidable, un traitement radiothérapique excitant de la moëlle a été tenté chez notre première malade : elle a subi, au niveau de ses os longs, trois séances d'irradiations à doses courtes et vives, à huit jours d'intervalle; la rate, qui avait diminué de volume avant le début de ces séances, est restée stationnaire pendant toute la durée du traitement; la formule sanguine a montré une diminution croissante des globules rouges, avec une leucocytose ascendante, cependant que l'état général devenait de plus en plus mauvais. Donc, pas d'amélioration.

Nous avons essayé un traitement arsenical par le sulfarsénol, sans succès. Un traitement symptomatique a été également institué, comprenant des injections sous-cutanées d'hémostyl et l'administration de protoxalate de fer, sans résultat meilleur. Notre deuxième malade a été, lui aussi, soumis à un traitement par les Rayons x; il s'agissait alors d'un traitement

destructeur des globules blancs, appliqué sur la rate. Nous n'avons pas été plus heureux.

Notre troisième malade a montré au cours de ce même traitement une diminution du volume de sa rate, mais la maladie n'a pu être enrayée.

Il n'existe donc pas actuellement de thérapeutique de la leucémie à grande cellule indifférenciée.

CONCLUSIONS

- I. — La leucémie à grande cellule indifférenciée est une affection rare chez l'enfant ; elle est cependant la plus fréquente des leucémies observées dans cette période de la vie.
- II. — La leucémie à grande cellule indifférenciée se présente chez l'enfant avec les mêmes caractères cliniques que chez l'adulte : état infectieux avec hypertrophie de la rate et des ganglions, fièvre, anémie, hémorragies. Chez l'enfant, les symptômes pharyngés sont parfois de première importance ; ils dominent la symptomatologie clinique et peuvent occasionner des erreurs de diagnostic.
- III. — Le sang des malades atteints de leucémie à grande cellule indifférenciée présente les caractères suivants : diminution marquée et progressive du nombre des hématies, avec conservation de la valeur globulaire, hyperleucocytose moyenne avec prédominance d'une variété cellulaire spéciale ; la cellule indifférenciée, ou cellule souche d'Ehrlich, qui constitue un véritable signe pathognomonique de la maladie.
- IV. — Chez l'enfant, malgré ces caractères cliniques et hématologiques, le diagnostic de leucémie à grande cellule indif-

férenciée est parfois délicat. Il existe en somme des syndromes anémiques et des syndromes leucémiques entre lesquels se placent toutes les formes de transition.

- V. En l'absence de toute donnée étiologique précise, il n'existe aucun traitement efficace de la leucémie à grande cellule indifférenciée.

Vu : le Doyen,
H. ROGER.

Vu : le Président,
P. NOBÉCOURT.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
P. APPELL.

BIBLIOGRAPHIE (1)

- ACUNA (Mamerto) « La leucémie aiguë chez les enfants ». — *Arch. de Méd. des enfants*, juin 1906, page 321.
- BABONNEIX et TIXIER : « La leucémie aiguë chez le nourrisson. — *Arch. de Méd. des Enfants*, septembre 1909, T. XII, page 622, obs. XIII.
- BAUER : « Uber akute leukämie ». — *Thèse de Bonn*, 1901, obs. résumée dans Th. de Boudet, n° 68.
- BAYLEY : « Some case of acute Leukaemi admitted into St-George's Hospital between, 1895 and 1905 ». — *The Lancet*, 1906, T. II, page 1654.
- BEAUJARD : « La Radiothérapie dans les Leucémies ». — *Th. de Paris* 1905, obs. résumée par Boudet dans sa Th., obs. n° IV.
- BELTZ : « Uber Leukämie mit besonderer Berücksichtigung der akuten form ». — *Deutsches Arch. f. Klin. Med.*, Leipz. 1913, C. XIII, pages 116-178, obs. rapportées dans Th. de Broussolle, n°s 35, 40, 41, 42.
- BENJAMIN et SLUKA : Obs. dans *Jahrbuch f. Kinderheilkunde* 1907, p. 87.
- BEZY : « Leucémie aiguë mortelle chez une fillette ». — *Toulouse*, 1913, obs. rapportée dans *Arch. de Méd. des Enfants*, 1915, page 224.
- BOUDET : « La Leucémie aiguë ». — *Thèse de Paris* 1910, obs. n° 251.
- BROUSSOLLE : « La Leucémie aiguë : étude biologique de la cellule indifférenciée ». — *Th. de Paris* 1921, obs. n° 1.
- CONDAT (Mlle) : « Leucémie aiguë chez l'enfant ». — *Arch. de Méd. des Enfants*, mai 1923, page 286.

(1- Pour la bibliographie complète, se reporter aux Thèses de Boudet 1910, Broussolle 1921, Lavedan 1922.

- CRAC (T.-M.) : « Akute Leukemia in Childhood With report of a case ». *John Hopkins Hospital Bulletin*, 1900, T. XI, pages 102-107.
- DELFOSE : « Leucémie myéloïde chez le nourrisson ». - *La Pédiatrie pratique*, 1911, n° 9, page 538.
- DÜNN : « The use of the oxydase reaction in the differenciation of acute leukaemia ». — *Quart J. Med. Oxford*, 1912-13, T. VI, p. 293-308.
- EICHHORST : *Virchow's Arch.* 1892, n° 130, p. 305. — Obs. résumée dans Th. de Boudet, n° 33.
- EMDEN, ROTHSCHILD : « Über das Chlorom mit sein Beziehungen zur Myeloblasten Leukämie ». — *Deutsch Arch. f. Klin. Medizin* 1914, C. XV, p. 307-317.
- EVERET BROWN : « Acute lymphatic leukaemia after tetanos serum anaphylaxis ». *Journal of the Americ. Méd. Assoc.* 1914V. LXII n° 9, page 1473.
- FABIAN, NAEGELI et SCHATILOFF : *Virchow's Arch.* déc. 1907. — Obs. résumée, Th. de Boudet, n°s 102-103.
- FITCH CHENEY : « Leukemia in Childhood ». - *American Journal of the Médical Sciences* 1912, T. 143, page 22.
- GILBERT et WEIL : « Contribution à l'étude de la Leucémie aiguë ». — *Arch. de Méd. expérimentale*, mars 1899-mars 1904.
- GLINSKI : Obs. dans *Virchow's Arch.* 1903, p. 171. — Obs. rapportée Arch. de Médecine des enfants, 1909, p. 665.
- GOLDSCHMIDT : *Münch. Médic. Woch.* 1896, n° 30. — Obs. résumée Th. de Boudet n° 48.
- GOODAL : « Acute myelocythemia Associated with others scleroses and others inusual factors occuring in an infant. » — *Disease Edinburgh. Med. Journ.*, 1912, in folia Hemat. Zeut. Org., n° 325, page 240.
- GORDON, WARD : « A Case of nodular Leukaemia. » — *The British Journ. of children Diseases*, août 1912. Obs. rapportée Arch. de Méd. des Enfants, 1913, T. XVI, page 387.

- GUINON et JOLLY : « Un cas de Leucémie aiguë. » — *Rev. Mens. des Mal. de l'Enfance*, juin 1899, page 262.
- GUNEVARDENE : « A Case of Leukaemia With scalp nodules. » — *British Journal of Diseases of Children* 1920, janv., page 9.
- GUTTMANN : *Berl. Klin. Woch.* 1891, n° 46, page 1110. Obs. résumée Th. de Boudet, n° 28.
- HAUSHALTER et RICHON : « Leucémie aiguë chez un enfant ». — *Arch. de Méd. des Enfants*, juin 1899, page 356.
- HERBST : « Leukanie mit Schädeltemoren bei einem unfähigen Kinde ». — *Monatschrift f. Kinderheilkunde* 1910, Bd. IX, S. 447.
- HERXHEIMER : « Über die Lymphoblasten (grosszellig lymphatische) und Myeloblasten Leukämie. » — *München Med. Wochenschrift* 1913, LX, p. 2506.
- HIRSCHFELD : « De la Leucémie Myéloïde aiguë ». — *Berlin. Klin. Woche* 1907, n° 25. Obs. résumée, Th. de Boudet n° 99.
- HOSCLAW : « A Case of acute lymphatic leukemia with autopsy ». — *Arch. of pediatrics*, mars 1918. Obs. rapportée dans *Arch. de Méd. des Enfants*, 1918, page 608.
- INABA : « A new microbody found in the blood in a case of myelogenous leukemia and the efficacy of arsphenamin on the Disease. » — *American Journal of Diseases of Children* 1918, T. 16, page 1.
- ISAAC et COBLINER : « Über microlymphocytaire Typen Akuten myelischer Leukämien ». — *Folia haematologica Berlin*, 1910, X pages 459-474.
- JEANSELME et WEIL : « La Leucémie aiguë chez l'enfant ». — *Société Méd. des Hôpitaux* 17 février 1904, page 185.
- KARN : « Zur Kenntniss der Akuten myeloischen Leukämie. » — *Frankfurt Zeitsch für path. Wiesb.* 1911, IX, p. 258-278.
- KEATING : Obs. ds. *American Journal of obstetrics* 1886. Obs. rapportée dans Th. de Boudet, n° 17.
- KLEIN : « Die Myelogenie als Stammzelle der Knochen markszellen im Blüte und in den blütbildenden organen, und ihre Bedeu-

- tung unter normalen mid pathologischen Verhältnissen ». — *Berlin J. Springer* 1914, obs. 2. — Obs. rapportée dans Th. de Broussolle, n° 56.
- KRANZLE et REHN : « Un cas remarquable de leucémie aiguë chez un enfant de 9 ans ». — *Folia Hematologica* 1911.
- KRAUSE : « Ein Fall von grosszelliger lymphatischer Leukämie. » — *Charité Ann Berlin* 1918, T. xxxii, pages 35-46.
- LAVEDAN : « Contribution à l'étude hématologique de la Leucémie embryonnaire ». — *Th. de Paris* 1922, obs. n° 34.
- LE BOUTILLIER : « Leukemia ». — *The British Journal of Diseases of Children* 1910, T. 7, page 545.
- LEREBoullet et BOULANGER-PILLET : « La Leucémie aiguë chez l'enfant ». — *Paris-Médical*, novembre 1923, n° 44, page 357.
- MARSH : « Acute lymphatic leukaemia ». — *Liverpool Med. Chirurg. Journal* 1914.
- MARTIN : *Obs. ds Soc. Barth. Hosp. Reportes*, sept. 1865, T. 1, page 268.
- MASON KNOX : « A Case of acute myelogenous Leukemia in an infant ». — *American Journal of Diseases of Children*, 1916, T. 11, page 462.
- MATTIROLLO : « Contribution à l'étude des Leucémies. » — *Folia Haematologica* 1905, n° 6, page 395.
- MENNECHER : *Obs. ds Münch Med. Wochensh.* 1909, page 41, rapportée *Arch. de Méd. des Enfants*, 1909, page 665.
- MÉRY et WEILL HALLÉ : *Obs. ds Th. de Boudet* 1921, obs. n° 2.
- MOSLER : « De la pharyngite et de la stomatite leucémiques ». — *Virch* 1868, T. xvii, p. 444, obs résumée, Th. de Boudet, n° 20.
- MÜLLER : *Obs. ds Jahrbuch f. Kinderheilkunde* 1895. Bd. 40, pages 130-148.
- MURRAY BASS : « Leukemia in Children with spécial Reference to lesions in the nervous system. » — *American Journal of the Med. Sciences* 1921, T. 162, page 647.

MÜSSER : *Obs. ds Trans phil. Co. Méd. Soc.* 28 septembre 1887, résumée dans *Th. de Boudet*, n° 19.

NANTA et LOUBET : « Un cas de Leucémie lymphatique aiguë. » — *Folia Haematologica Leipz* 1913, XVI T. I, page 47.

NOBÉCOURT, GIRAUD et Ch. RICHET : « Syndrome clinique intermédiaire entre l'anémie pernicieuse et la leucémie aiguë ». — *Bull. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 1918, 3 XLII, page 650.

NOBÉCOURT : « Splénomégalie avec anémie grave hypoplastique et Leucocytose embryonnaire. Leucémies et syndromes paraleucémiques ». — *Progrès Médical*, 29 septembre 1923.

NOBÉCOURT : « Splénomégalie avec anémie grave hypoplastique et leucocytose embryonnaire (suite). Syndr. complexe intermédiaire aux leucémies et aux anémies ». — *Progrès Médical*, 20 octobre 1923.

NOBÉCOURT : « Esplenomegalia con anemia hipoplastica y leucocitoses embrionarias Leucemias y anemias graves de la infancia. Síndromas complejos intermediarios a la leucemias y a las anemias. — *Archivos Médicos Franco, Hispano, Americanos*, nov. 1923, n° 8.

PANTON et TIDY : *Folia haematologica*, 1913 *Arch.*

PÉHU et CHALIER : « Deux cas de Leucémie aiguë infantile à formule sanguine normale ». — *Arch. de Méd. des Enfants, Paris* XVII, p. 254-266.

PENTY : « Leucémie à forme de lymphadénie. » *Nederlandsch. Tydsch. v. Geneeskunde*, 1^{er} mars 1919, n° 9, page 665.

POLLMANN : *Ein Fall von Leukämie beim Neugeborenen.* — *Münch. Med. Woch*, 11 janvier 1918, p. 44. Obs. résumée ds *Th. de Boudet*, n° 53.

REH : « Leucémie lymphoïde myélogène pure ». — *Arch. des Mal. du Cœur*, 1921, p. 167.

REID W. CALWELL AND THOMSON : « Notes of a case of nodular Leukaemia. » — *British Méd. Journ.* 1913, T. I, p. 1318.

- RIVALIER et HARTMANN : « Trois cas de Leucémie aiguë. » — *Bull. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, avril 1923, p. 564, obs. n° III.
- ROSS : « Trois cas de Leucémie aiguë myéloïde chez des enfants de moins de 7 ans ». — *Lancet*, octobre 1916.
- ROUX et LAUNOIS : « Note sur un cas d'adénite infectieuse due au staphylococcus pyogène auréus ». — *Revue de Méd.* 1890, p. 1011.
- SEELIG : Obs. dans *Deutsch. Arch. f. Klin. Méd.* 1895, T. 54, p. 537. Obs. résumée dans Th. de Boudet, n° 42.
- SCHULTZE : « Rapport pour l'étude de la Leucémie aiguë ». *Zieglers Beitrage* 1906, T. 39, p. 252. Obs. résumée dans Th. de Boudet n° 85.
- SMITH (L.-W.) : « A Case of Acute Leukemia in an infant ». — *American Journal of Diseases of Children*, févr. 1921, T. 21, p. 163.
- STERNBERG : « Über die Akute myeloische Leukaemie. » — *Wein. Klin. Woch.* 1911, XXIV, p. 1023-37, cas I et II.
- STIRNIMANN : « Leucémie aiguë et amygdalotomie. » — *Jahrb. f. Kinderheilkunde* 1907. Obs. résumée dans Th. de Boudet n° 97.
- STRAUCH (A) : « Acute lymphatic Leukemia in early life ». — *American Journal of diseases of Children*, janv. 1913, T. v, p. 43.
- TANCRÉ : « Leucémie lymphatique aiguë chez l'enfant. » — *Arch. für Kinderheilkunde*, 30 novembre 1918. Obs. rapportée dans *Arch. des Mal. du Cœur*, 1920.
- TILESTON (Wilder) : « A Discussion of Mikulicz Disease With report of a case of lymphatic leukemia in Child With enlargement of the salivary glands ». — *American Journal of Diseases of Children* 1911, T. II, p. 293.
- THÉODOR : *Arch. f. Kinderheilkunde* 1897, Bd. 22, p. 47. Obs résumée par Boudet, Th. de Paris, obs. n° 49.
- VEEDER : « Acute lymphatic Leukemia in an infant with leucocyte count of 1,330,000. » — *Archives of pediatrics* janvier 1911, n° 38, page 43.
- VEZPREMI : Cas II 1906 : Résumé dans Th. de Boudet, obs. n° 88.

- ZIEGLER et JOCHMANN : « Zur Kenntniss der Akuten myélôiden Leukämie. » *Deutsch. Med. Wochensch.* 1907, XXXII, p. 749-752.
Obs. résumée Th. de Broussolle, n° 4.
- WADHAM : Obs dans *the Lancet*, janv. 1884, résumée ds Th. de Boudet n° 15.
- WEIL : « Fausse maladie de Barlow, Leucémie à forme pseudo scorbutique ». — *Lyon Médical* 1906, pages 709-717.
- WHIPHAM : « Myelogenous Leukaemia in an infant aged 18 months. »
— *Pro of the Royal Society of Med.* mars 1910. Obs. résumée ds *Arch. de Méd. des Enfants*, 1910, page 547.
-

~~~~~  
IMPRIMERIE M. CHEVALIER, SAUMUR  
~~~~~